

Année universitaire 2016/2017

DFGSM3

VIROLOGIE

Cours magistraux et Enseignements dirigés

Département de Virologie
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
Université Pierre et Marie Curie – Sorbonne Universités

SOMMAIRE

Introduction à l'enseignement de la virologie en DFGSM3	2
Structure, classification et multiplication des virus ; cibles de la chimiothérapie antivirale	3
Physiopathologie des infections virales et diagnostic virologique	13
Caractères généraux des <i>Retroviridae</i> ; VIH : structure, multiplication et physiopathologie	33
VIH : épidémiologie, diagnostic, traitement ; HTLV	41
Herpèsvirus : caractères généraux et physiopathologie ; <i>Alphaherpesvirinae</i> : HSV, VZV	53
Herpèsvirus : <i>Beta-</i> et <i>Gammaherpesvirinae</i> : CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, virus B du singe	70
Virus respiratoires : virus de la grippe	83
Virus respiratoires : <i>Paramyxoviridae</i> et autres (hors virus de la grippe)	92
Rubéole, parvovirus B19, oreillons, papillomavirus	100
Rage, entérovirus	114
Virus des hépatites virales – 1 ^{ère} Partie	126
Virus des hépatites virales – 2 ^{ème} Partie	140
Virus des gastro-entérites aiguës	149
Arbovirus	155
ED Herpèsvirus	169
ED Virus et grossesse	172
ED Hépatites virales	174
ED Infection à VIH	178
Enseignements Virologie DFGSM3 2016-2017	182

INTRODUCTION A L'ENSEIGNEMENT DE LA VIROLOGIE EN DFGSM3

Le but du cours et des enseignements dirigés (ED) en DFGSM3 est de donner aux médecins que vous serez, quel que soit votre futur mode d'activité, les notions essentielles de virologie pour la compréhension, le diagnostic, le traitement curatif et la prévention des principales infections virales humaines. Ces indispensables connaissances de base trouveront aussi rapidement pour vous une application dans la préparation de l'Examen National Classant (ECN), les objectifs pédagogiques de l'enseignement de virologie étant en effet tout à fait en harmonie avec le programme de l'ECN.

Dans ce cours, les infections virales sont abordées à travers les principaux virus ou familles de virus pathogènes pour l'homme. Les données sur la structure et la réplication virales sont limitées aux seuls éléments permettant de comprendre l'épidémiologie des infections, leur symptomatologie clinique, les tests diagnostiques, les vaccinations et la chimiothérapie antivirale. Ainsi le trajet de l'infection dans l'organisme (notion de porte d'entrée et d'organe cible) explique en grande partie la durée d'incubation, la survenue des signes cliniques ainsi les possibilités diagnostiques et les options thérapeutiques.

L'enseignement magistral comporte 13 heures de cours. Les ED se déroulent en 5 séances de 2 heures et votre présence y est très vivement recommandée. Au cours de ces 4 premiers ED, des cas cliniques vous permettent de comprendre les principales démarches du diagnostic virologique et les approches thérapeutiques en pratique médicale, ce qui constitue l'essentiel des objectifs pédagogiques et des sujets qui vous sont proposés lors du contrôle des connaissances. Le dernier ED est pour la première fois un ED-SIDES en microbiologie réunissant les 3 disciplines (bactériologie-virologie-parasitologie) sous forme de dossiers progressifs abordant un syndrome (Ex : syndrome méningé) ou une conduite à tenir (Ex : Fièvre), vous permettant de commencer à vous préparer à une réflexion élargie en vue de l'ECN.

L'enseignement est assuré par le Département de virologie de la Faculté de médecine Pierre et Marie Curie composé de Laurence MORAND-JOUBERT (responsable) et Antoine GARBARG-CHENON (éditeur pédagogique), Corinne AMIEL, David BOUTOLLEAU, Sonia BURREL, Vincent CALVEZ, Joël GOZLAN, Sidonie LAMBERT-NICLOT, Anne-Geneviève MARCELIN, Aurélie SCHNURIGER, Patrick SOUSSAN, Eve TODESCO. Tous pratiquent quotidiennement la virologie médicale à l'hôpital et ont une activité de recherche en virologie.

Le présent polycopié est le document de référence pour valider les notions exposées lors des cours et des ED, approfondir une question, préparer l'examen.

Faute de temps, il n'est pas possible d'aborder, au cours des cours et des ED, toutes les notions de virologie qui ont un intérêt pour la pratique médicale ou une activité de recherche. Celles ou ceux d'entre vous qui souhaiteraient avoir une formation plus approfondie à la pratique du diagnostic virologique et à la recherche en virologie sont invités, au delà de l'enseignement de DFGSM3, à suivre les enseignements spécialisés des Masters 1 et 2, à effectuer des stages volontaires dans nos laboratoires et à y occuper dans quelques années un poste d'interne.

STRUCTURE DES VIRUS, MULTIPLICATION DES VIRUS ET CIBLES DE LA CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE

1. QU'EST-CE QU'UN VIRUS ?

C'est un agent infectieux très simple, dont la structure se résume à deux ou trois éléments. Les virus sont donc différents des bactéries ou des parasites, qui sont des cellules procaryotes ou eucaryotes. "Les virus sont les virus", comme le disait André Lwoff, un des pères de la virologie moderne.

1.1. Génome

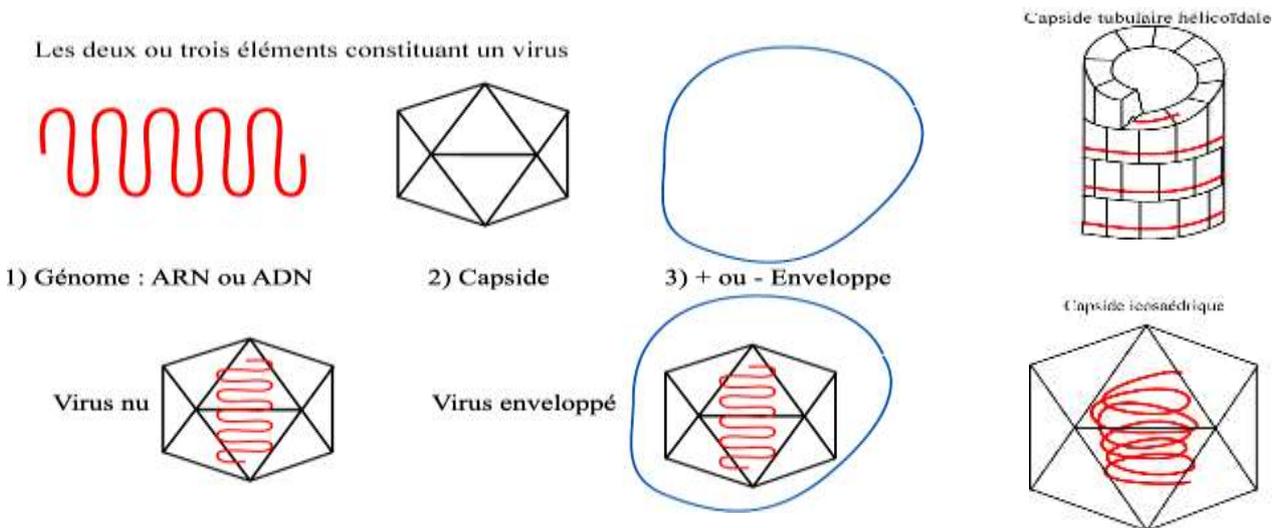
Un virus comporte toujours un génome qui est de l'ADN ou de l'ARN. C'est d'ailleurs le premier élément de classification des virus. La connaissance de la nature du génome, ADN ou ARN, intervient aussi pour comprendre les mécanismes de variabilité génétique et le mode d'action de la chimiothérapie antivirale. Ce génome est monocaténaire (à simple brin) ou bicaténaire (à double brin).

D'une façon générale, la réplication du génome est beaucoup moins fidèle pour les virus à ARN que pour les virus à ADN. En effet, les ARN polymérases des virus à ARN n'ont pas les mécanismes de détection et de correction d'erreurs de copie des ADN polymérases des virus à ADN. Ainsi, les virus à ARN sont particulièrement sujets aux variations génétiques (HIV, virus de l'hépatite C, par exemple).

La taille du génome diffère considérablement pour les virus à ADN (de 3 à 300 kpb), alors qu'elle est plus restreinte (de 7 à 30 kb) pour les virus à ARN. La capacité réduite de codage des génomes viraux est souvent compensée par un chevauchement des cadres de lecture et par le phénomène d'épissage des ARN messagers, d'ailleurs découvert initialement chez les adénovirus.

1.2. Capside

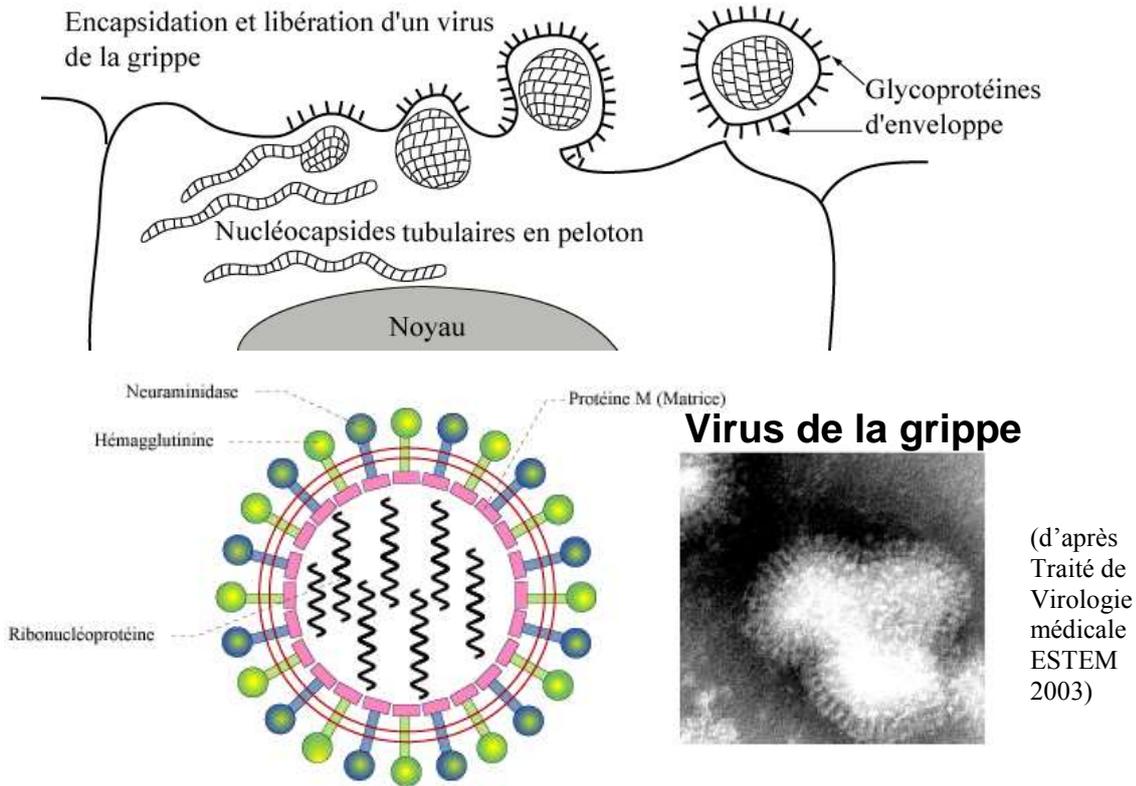
Le génome est empaqueté dans une structure protéique appelée capsid qui est très stable et le protège. On appelle nucléocapsid l'ensemble formé par la capsid et le génome. La nucléocapsid a une conformation géométrique qui, selon les virus, est soit hélicoïdale tubulaire, soit polyédrique. Une nucléocapsid tubulaire se présente comme un tube enroulé en peloton. Une nucléocapsid polyédrique a les axes de symétrie d'un icosaèdre, polyèdre régulier à 12 sommets et 20 faces triangulaires équilatérales.



1.3. Enveloppe

C'est l'élément le plus externe des virus enveloppés. La présence (virus enveloppés) ou l'absence d'enveloppe (virus nus) a un rôle important dans le mode de transmission des maladies virales.

L'enveloppe dérive des membranes cellulaires. En effet, les virus enveloppés, tel que le virus de la grippe, terminent leur multiplication dans la cellule par bourgeonnement à travers une telle membrane, après insertion de glycoprotéines virales dans la bicouche lipidique : le virus est libéré de la cellule par formation d'une évagination de la membrane, évagination qui va se détacher pour former un virus entier.



Le fait d'avoir une enveloppe rend le virus fragile. L'enveloppe virale présente, en effet, la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive. Or, un virus, quel qu'il soit, doit être entier pour être infectieux. En particulier, il est deux endroits où les virus enveloppés vont avoir leur enveloppe rapidement dégradée et du même coup perdre leur pouvoir infectieux alors que les virus nus y résistent beaucoup plus longtemps : le milieu extérieur et le tube digestif. Dans le milieu extérieur, les virus enveloppés sont inactivés par la température, même la température ordinaire, et la dessiccation ; dans le tube digestif, par le pH acide et les enzymes digestives. Les virus enveloppés, comme les virus de la grippe et les virus de la famille des *Herpesviridae*, sont absents des selles. A l'inverse, les poliovirus qui sont des virus nus sont trouvés dans les selles qui sont le moyen essentiel de dissémination de l'infection (contamination fécale-orale).

En ce qui concerne la transmission des infections virales d'un individu à un autre, on peut donc opposer nettement la transmission de la grippe à celle de la poliomyélite et mettre en correspondance ces différences avec les propriétés des virus en cause.

	Virus grippe (enveloppé)	Poliovirus (nu)
Stabilité dans l'environnement	<i>non</i>	oui
Élimination dans les selles	<i>non</i>	oui
Élimination dans la gorge	oui	oui
Contamination interhumaine directe, respiratoire ou salivaire	oui	oui
Contamination interhumaine indirecte, fécale-orale	<i>non</i>	oui
Température minimale de stockage des prélèvements pour isolement viral	- 80°C	- 20°C
Inactivation par l'éther (ou un autre solvant des lipides)	oui	<i>non</i>

La transmission de la grippe saisonnière se fait directement par voie aérienne lors du contact rapproché de deux sujets. On respire les microgouttelettes infectantes projetées par la toux du sujet grippé, ou éventuellement présentes sur les mains à la suite d'un mouchage de nez. Les virus de la grippe ne résistent pas longtemps à l'air libre. Ils ne sont pas excrétés dans les selles et on ne les retrouve ni dans la poussière, ni dans les eaux usées. La brève survie des virus de la grippe dans l'air, autour des sujets infectés, est favorisée quand l'air est humide et froid, l'enveloppe craignant la chaleur et la dessiccation. Rien d'étonnant à ce que, dans les hémisphères Nord et Sud, la grippe prédomine pendant l'hiver et non pendant l'été.

En ce qui concerne la transmission de la poliomyélite, les virus sont excrétés non seulement dans les microgouttelettes respiratoires et la salive mais plus encore dans les selles et cela pendant des semaines. Ils peuvent persister plusieurs jours dans le milieu extérieur, en particulier dans les eaux usées. Ainsi, la transmission se fait de deux façons : comme pour la grippe, par contact direct rapproché avec un sujet infecté ; surtout par contamination indirecte après ingestion d'aliments ou d'eau contaminés par les virus des selles (contamination fécale-orale). Cette transmission est évidemment favorisée par les mauvaises conditions d'hygiène. Les épidémies de poliomyélite, avant l'ère de la vaccination généralisée, survenaient surtout pendant l'été, saison où l'on se baigne, où l'on consomme des végétaux crus, où les orages perturbent la circulation et le traitement des eaux usées.

Des particularités viennent cependant nuancer ce schéma. Les coronavirus, agents de gastroentérites, de rhumes, et parfois d'infections respiratoires beaucoup plus graves (SARS/SRAS en 2003, MERS-CoV en 2012-2014), sont des virus enveloppés et pourtant éliminés dans les selles. Les poxvirus ont des enveloppes complexes, purement virales, synthétisées *de novo* et ne dérivant pas des membranes cellulaires ; ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur. Le virus de l'hépatite B (HBV ou VHB) a une enveloppe de structure particulière, acquise au niveau de la membrane cytoplasmique de l'hépatocyte, portant l'antigène HBs et qui serait plus résistante.

1.4. Classification des virus

Elle repose désormais sur la structure des virus et non plus sur leur pouvoir pathogène ou leur taille. Les trois premiers critères de la classification sont, dans l'ordre, la nature de l'acide nucléique du génome (ADN ou ARN), la conformation de la capsid (tubulaire ou icosaédrique), et enfin la présence ou l'absence d'enveloppe.

Nous vous proposons ci-après une classification très simplifiée des principaux virus prenant seulement en compte la nature du génome et la présence de l'enveloppe.

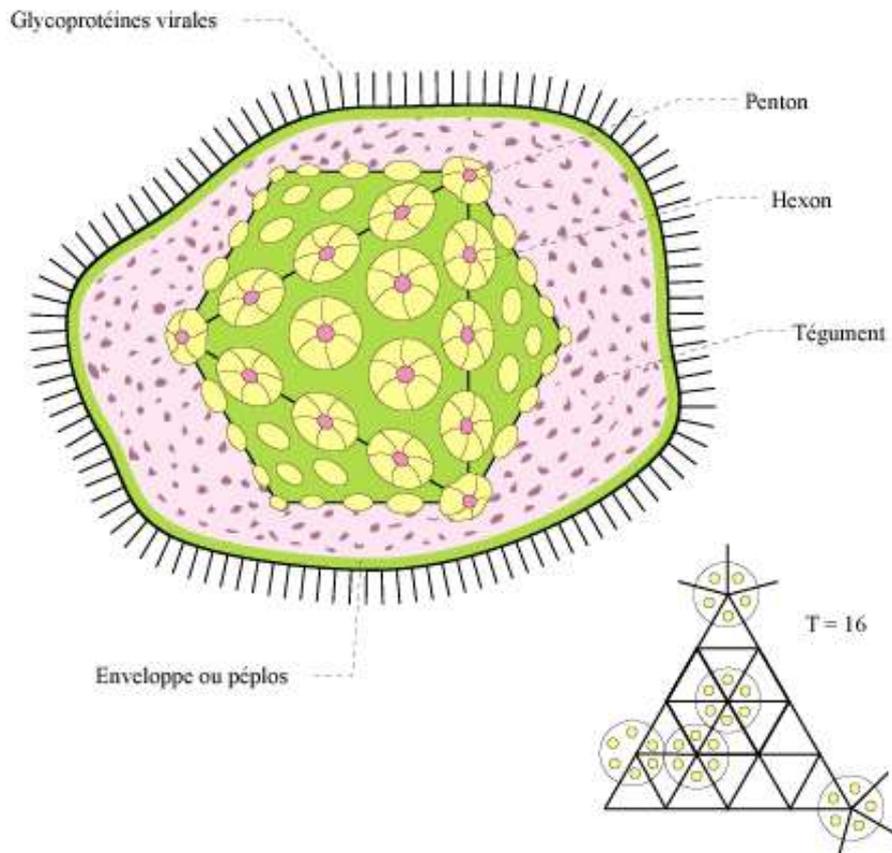
- CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES VIRUS -

(les noms officiels des familles virales s'écrivent en italiques et avec des capitales)

VIRUS A ADN

Virus enveloppés	Herpèsvirus (<i>Herpesviridae</i>) * Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) * Virus varicelle-zona (VZV) * Cytomégalovirus (CMV) * Virus Epstein-Barr (EBV) * Herpèsvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) Hépadnavirus (<i>Hepadnaviridae</i>) * Virus de l'hépatite B (HBV, VHB) Poxvirus (<i>Poxviridae</i>)
Virus nus	Adénovirus (<i>Adenoviridae</i>) Papillomavirus (<i>Papillomaviridae</i>) Polyomavirus (<i>Polyomaviridae</i>) Parvovirus (<i>Parvoviridae</i>)

Herpèsvirus :
virus à capsid
icosaédrique
et enveloppe



D'après Traité de Virologie
médicale, 2003, Ed. Estem
ESTEM 2003

VIRUS À ARN

Virus enveloppés	Orthomyxovirus (<i>Orthomyxoviridae</i>) * Virus grippaux (influenza) A, B, C Paramyxovirus (<i>Paramyxoviridae</i>) * Virus parainfluenza 1 à 4 * Virus des oreillons * Virus de la rougeole * Virus respiratoire syncytial (RSV) Coronavirus (<i>Coronaviridae</i>) Rhabdovirus (<i>Rhabdoviridae</i>) * Virus de la rage Togavirus (<i>Togaviridae</i>) * Virus de la rubéole Flavivirus (<i>Flaviviridae</i>) * Virus de l'hépatite C (HCV, VHC) Arénavirus (<i>Arenaviridae</i>) * Virus de la chorioméningite lymphocytaire * Virus de la fièvre de Lassa Filovirus (<i>Filoviridae</i>) * Virus Marburg * Virus Ebola Hantavirus (famille des <i>Bunyaviridae</i>) Rétrovirus (<i>Retroviridae</i>) * HTLV-1 et 2 * HIV-1 et 2 (VIH-1 et 2) Virus delta ou de l'hépatite D (HDV) (à noter : génome et capsid de HDV sont associés à l'enveloppe de HBV)
Virus nus	Picornavirus (<i>Picornaviridae</i>) * Poliovirus * Coxsackievirus * Echovirus * Virus de l'hépatite A (HAV, VHA) Calicivirus (<i>Caliciviridae</i>) Hepevirus (<i>Hepeviridae</i>) * Virus de l'hépatite E (HEV, VHE) Rotavirus (famille des <i>Reoviridae</i>)

1.5. Agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles ou agents transmissibles non conventionnels (ATNC), encore appelés prions

Ils se situent à part, au-delà des frontières de la virologie. De morphologie non encore identifiée même en microscopie électronique, ils résistent de façon extraordinaire aux procédés d'inactivation physico-chimiques qui détruisent le pouvoir infectieux des bactéries et des virus : chaleur, formol, ultraviolets. Ils sont constitués seulement de protéines et ne contiennent pas de génome.

2. MULTIPLICATION DES VIRUS

2.1. Conditions de multiplication des virus

Se multiplier pour un être vivant, c'est reproduire un édifice fait d'un ensemble complexe et précisément organisé de macromolécules. Pour réussir un tel édifice, il faut quatre sortes d'éléments.

- 1) Le plan de travail : c'est l'information génétique du virus contenue dans son génome et fondée sur la séquence des bases de son ADN ou ARN.
- 2) La matière première : de petites molécules telles qu'acides aminés, acides gras, nucléotides. Le virus n'a pas de réserves de petites molécules et n'a pas non plus de système, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.
- 3) L'énergie : c'est l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.
- 4) Les accélérateurs biologiques : les enzymes. Sans enzymes, les assemblages ne se feraient pas ou si lentement que les édifices biologiques seraient détruits durant leur construction. Les virus n'ont pas les chaînes enzymatiques des grandes voies de synthèse biologique.

Un virus est donc incapable par lui-même de synthétiser un autre virus, alors qu'une bactérie est capable de produire une autre bactérie. Pour se multiplier, un virus n'a que son génome et doit l'introduire dans un endroit où se trouvent des sources de matière première, des sources d'énergie, des enzymes : l'intérieur d'une cellule vivante. C'est donc la cellule infectée qui va fabriquer de nouveaux virus, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle répllication.

2.2. Etapes de la multiplication d'un virus

2.2.1. Attachement

Le cycle viral commence par l'attachement de la surface virale à la surface cellulaire. Il se fait par des protéines de la capsid pour les virus nus, par des glycoprotéines de l'enveloppe pour les virus enveloppés. Ces protéines ou glycoprotéines s'attachent à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.

Ce besoin de récepteurs cellulaires spécifiques pour les virus explique qu'un virus donné ne peut infecter qu'un nombre restreint d'espèces animales (tropisme d'hôte) et que certains tissus ou cellules chez celles-ci (tropisme tissulaire et cellulaire).

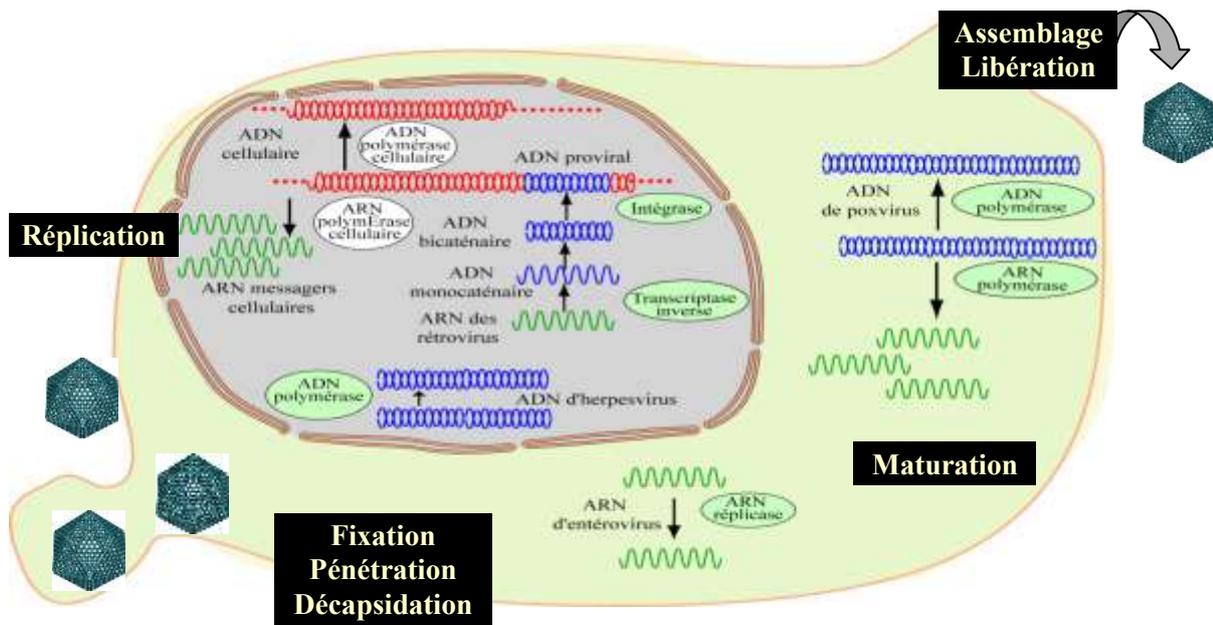
Ainsi, les poliovirus infectent l'homme et, expérimentalement, les singes supérieurs, mais pas les rongeurs parce que les récepteurs des poliovirus ne trouvent uniquement sur les cellules de primates. En revanche, le virus de la fièvre jaune, qui se multiplie chez l'homme, le singe et le moustique, a des récepteurs à la surface des cellules de ces trois espèces très différentes.

2.2.2. Pénétration

Le virus pénètre à l'intérieur de la cellule. Pour les virus nus, cela survient essentiellement par un processus d'endocytose. Pour les virus enveloppés, cela s'effectue par endocytose ou directement par fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique, processus dénommé fusion-lyse. Cette fusion-lyse conduit à la formation d'un pore (trou) qui permet le passage de la capsid dans le cytoplasme. Elle résulte de l'action d'une glycoprotéine fusogène de l'enveloppe virale telle que la glycoprotéine gp41 dans le cas du HIV.

2.2.3. Décapsidation

Les structures virales sont ensuite dégradées, à l'exception du génome qui, débarrassé de la capsid, se trouve libéré dans la cellule. Il est nécessaire que la capsid soit détruite, ou au moins très remaniée, pour que le génome puisse interagir avec la machinerie cellulaire.



2.2.4. Réplication

Le génome viral libéré prend la direction des synthèses dans la cellule, se substituant en totalité ou en partie au génome cellulaire. Désormais, la cellule va produire des virus. Plus précisément, elle va faire des copies (répliques) du génome viral, des protéines virales de capsid et glycoprotéines d'enveloppe pour les virus enveloppés. Le mécanisme de cette réplication virale varie selon que le génome est à ARN ou ADN. Mais, dans tous les cas, c'est par des ARN messagers viraux que les génomes viraux transmettent leur information et donnent leurs ordres à la machinerie cellulaire. Dès que des ARN messagers viraux apparaissent dans la cellule infectée, celle-ci est "piégée" : les virus ont été ainsi comparés à des agents subversifs.

2.2.4.1. Synthèse des ARN messagers

Suivant les virus, l'élaboration des messagers viraux ou transcription est une opération plus ou moins complexe. Pour les poliovirus, tout est simple : le génome est un ARN qui sert d'emblée de messenger ; il est dit de polarité positive ou "positif" et immédiatement traduit par les ribosomes cellulaires en protéines virales, sans transcription préalable. Pour les virus à ADN, il faut nécessairement une transcription des messagers. Pour les rétrovirus, HTLV et HIV, il y a également une transcription mais particulière : transcription du génome à ARN en une copie d'ADN qui sera intégrée dans l'ADN cellulaire. Cette transcription est effectuée par une transcriptase virale dite inverse (TI) car elle catalyse l'opération inverse de la transcription cellulaire normale d'ADN en ARN (en anglais, *reverse transcriptase* [RT]). Les ARN messagers des rétrovirus sont ensuite transcrits à partir de la copie d'ADN intégrée, comme pour les gènes cellulaires.

2.2.4.2. Synthèse des enzymes et protéines codées par le virus

La synthèse des composants viraux par la cellule exige généralement un réajustement de la machinerie cellulaire. Ainsi, la cellule normale est incapable de répliquer l'ARN des poliovirus, ce qui consiste à copier de l'ARN sur une matrice d'ARN. Cela nécessite une enzyme appelée réplique, qui est une ARN polymérase ARN-dépendante. Dans la cellule normale, une telle enzyme n'existe pas : les ARN cellulaires sont synthétisés par des ARN polymérase ADN-dépendantes, utilisant une matrice d'ADN qui est le génome cellulaire. Pour se multiplier dans une cellule, un poliovirus et d'une façon générale tous les virus à ARN, doivent faire fabriquer par la cellule infectée cette enzyme nouvelle, la réplique. La TI des rétrovirus est également une enzyme viro-induite.

Certains gènes viraux codent des protéines transactivatrices. Tel est le cas de la protéine TAT du HIV qui active d'un facteur 50 la transcription des messagers viraux à partir de l'ADN proviral intégré dans la cellule.

La synthèse des protéines virales passe, pour certains virus, par la synthèse d'un précurseur unique, polypeptide géant secondairement clivé par des protéases pour obtenir les différentes protéines virales. Certaines de ces protéases (exemples du HIV et du virus de l'hépatite C) sont des enzymes virales qui vont s'autocliner à partir d'un précurseur protéique.

2.2.5. Assemblage

Les nouveaux génomes fabriqués par la cellule s'entourent de nouvelles protéines virales elles-aussi fabriquées par la cellule. Cet emballage est l'encapsidation (l'inverse de la décapsidation) des génomes qui aboutit à la formation de nouvelles particules virales.

2.2.6. Libération

Les nouveaux virus sont libérés par la cellule par éclatement cellulaire pour les virus nus, par bourgeonnement pour les virus enveloppés. C'est lors du bourgeonnement que les virus enveloppés reçoivent leur enveloppe hérissée de spicules glycoprotéiques. Une cellule infectée produit de l'ordre de 100 à 1000 particules virales. La multiplication d'un virus est donc très différente de la multiplication d'une bactérie ou d'une cellule eucaryote car le virus n'augmente pas de taille et ne se divise pas : il sort sous forme complète de la cellule et ne se modifie plus avant d'infecter une autre cellule.

3. CHIMIOThERAPIE ANTIVIRALE

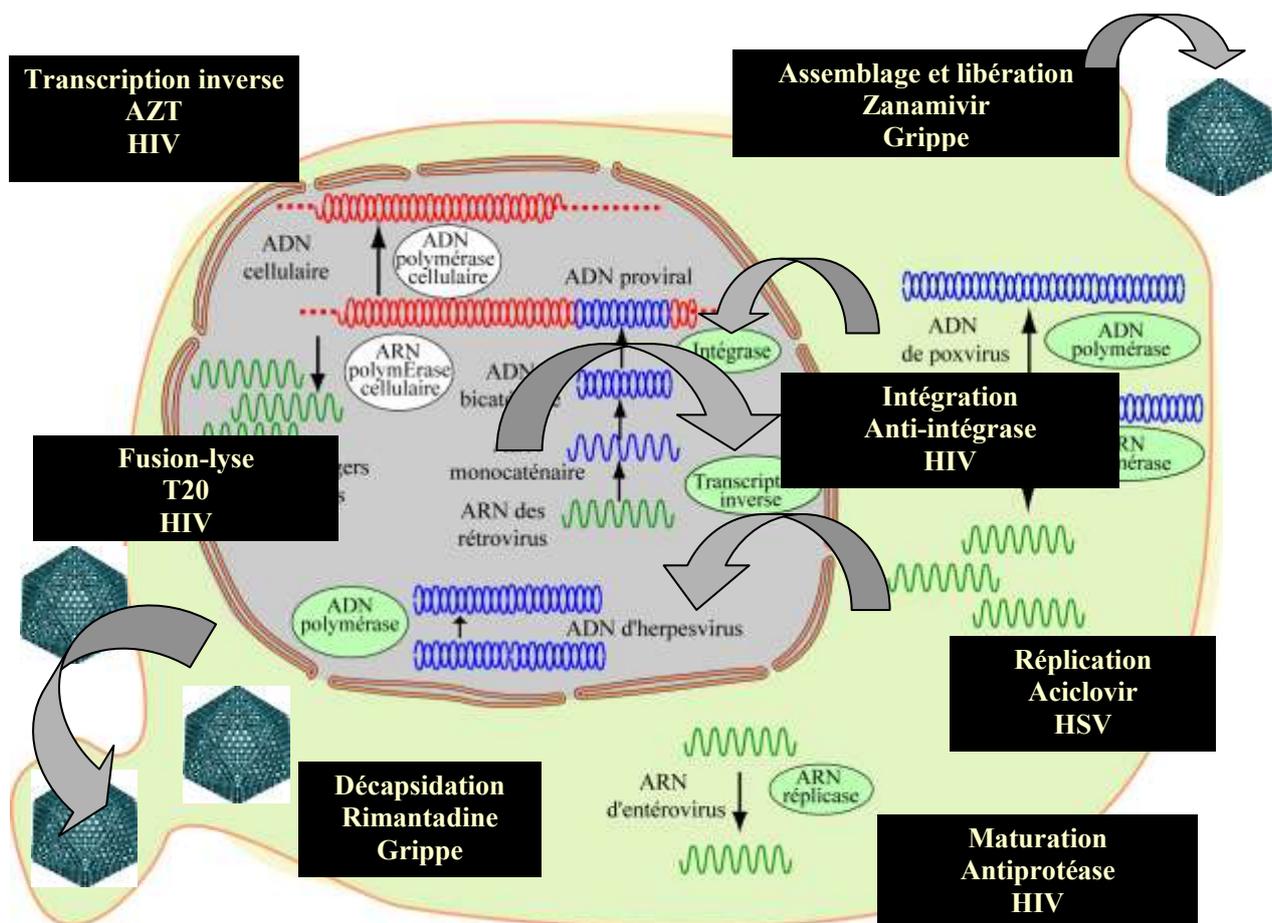
Elle est fondée sur l'introduction dans l'organisme de molécules de synthèse qui inhibent la multiplication virale. Elle ne vise pas directement les particules virales, métaboliquement inertes et dont les constituants ne peuvent être détruits sans risque pour les constituants cellulaires de l'hôte. La chimiothérapie antivirale a pour cible l'usine à virus, la cellule infectée, où elle prétend inhiber la synthèse des constituants viraux, sans altérer le métabolisme cellulaire normal, ce qui conduirait à une cytotoxicité. Les différentes étapes du cycle viral ciblées par la chimiothérapie sont illustrées ci-après par un schéma et quelques exemples de molécules antivirales.

3.1. Aciclovir (ACV, Zovirax®)

C'est le premier antiviral bien toléré et administrable par voie générale, mis au point par Gertrude Elion (Prix Nobel de médecine en 1988). Dans ce nucléoside artificiel analogue de la guanosine, le pentose est remplacé par une chaîne hydrocarbonée linéaire dépourvue de 3'OH. L'ACV est utilisé contre le virus herpes simplex et le virus de la varicelle et du zona.

Ce nucléoside est actif sous la forme de nucléotide triphosphate ACV-TP. Deux phénomènes font de l'ACV un produit à la fois très actif contre certains virus et peu toxique par voie générale :

- 1) La première phosphorylation en ACV-MP (monophosphate) est assurée par une enzyme virale, la thymidine kinase. Cela fait que l'ACV n'est activé que dans les cellules infectées.
- 2) L'ACV-TP inhibe de façon sélective l'ADN polymérase virale, sans interagir avec aucune des ADN polymérases cellulaires. Cette inhibition se fait de deux façons : de façon compétitive en tant qu'analogie de guanosine triphosphate ; par blocage de la réplication de l'ADN viral quand l'ACV-MP est incorporé dans la chaîne d'ADN, du fait du manque du radical 3'OH nécessaire à la liaison phosphodiester avec le nucléotide monophosphate suivant.



3.2. Azidothymidine (AZT, Retrovir[®])

L'AZT, premier antiviral anti-HIV, est un nucléoside à base normale (thymine) mais à pentose modifié sans 3'OH. L'AZT nécessite, pour être active, une triphosphorylation en AZT-TP. La TI du HIV est spécifiquement sensible à l'AZT-TP avec deux mécanismes possibles d'inhibition : inhibition par compétition de la TI ou incorporation de l'AZT-MP dans l'ADN avec arrêt d'élongation de chaîne.

Une première différence avec l'ACV est que les trois étapes de phosphorylation de l'AZT sont toutes assurées par des kinases cellulaires. Une autre différence est que l'AZT-TP a une action parallèle sur l'ADN polymérase gamma (mitochondriale) de la cellule. Ces deux différences expliquent que l'AZT soit plus cytotoxique que l'ACV.

3.3. Autres exemples de molécules antivirales

Contre le HIV, ont été découverts et sont aussi utilisés en pratique clinique :

- les inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI ou NNRTI en anglais) qui agissent spécifiquement sur le HIV-1 (et non sur le HIV-2) ;
- les inhibiteurs de la protéase du HIV (IP ou PI en anglais) ;
- les inhibiteurs de l'intégrase du HIV ;
- les inhibiteurs de la fixation du HIV sur son co-récepteur CCR5, tels que le maraviroc ;
- les inhibiteurs de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique, tel que le T20, un peptide de synthèse qui bloque l'action fusogène de la glycoprotéine gp41.

Contre les virus grippaux, les inhibiteurs de neuraminidase, tels que le zanamivir et l'oseltamivir, bloquent la libération des particules virales à partir des cellules infectées.

POINTS A RETENIR

- La structure des particules virales est simple, se limitant grossièrement à deux ou trois éléments : génome, capsid et enveloppe (dans le cas des virus enveloppés seulement).
- Cette structure explique, en grande partie, l'épidémiologie des infections virales : les virus enveloppés sont plus fragiles, conservent moins bien leur infectiosité dans le milieu extérieur, et sont transmis essentiellement dans des relations de proximité.
- Le génome viral est constitué soit d'ADN, soit d'ARN.
- La multiplication des virus se fait nécessairement à l'intérieur d'un hôte cellulaire et sous le contrôle du génome viral : le cycle viral inclut plusieurs étapes dont l'attachement à un récepteur spécifique, la libération du génome viral dans la cellule, la réplication des composants viraux, l'auto-assemblage des particules virales et leur sortie hors de la cellule infectée.
- La chimiothérapie antivirale vise à inhiber le déroulement du cycle viral et se fonde principalement sur des inhibiteurs spécifiques des enzymes codées par le génome viral.

PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES INFECTIONS VIRALES

1. PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

1.1. Rappel

Les virus sont des micro-organismes à la fois rudimentaires et complexes. Dotés d'une information génétique (ADN ou ARN) plus ou moins importante, ils ne possèdent en revanche pas les éléments cruciaux qui autoriseraient leur multiplication autonome, comme les acides aminés, certaines enzymes ou les sources d'énergies (ATP). Pour cette raison, les virus ont besoin de la cellule hôte pour se multiplier.

La notion d'hôte est ainsi fondamentale en virologie, et ceci à deux niveaux :

- a) l'hôte en tant que cellule cible de l'infection virale : nous verrons dans ce chapitre les principaux déterminants autorisant (ou non) la multiplication d'un virus dans une cellule, les conséquences de cette infection sur le phénotype cellulaire et, à l'inverse, l'impact éventuel que peut avoir le phénotype de la cellule cible sur la multiplication virale ;
- b) l'organisme atteint par l'infection virale : nous verrons notamment l'importance de la réponse immunitaire (et donc l'impact de l'immunocompétence ou, à l'inverse, de l'immunodépression) dans le retentissement clinique des infections virales, avec en particulier la notion de maladies virales opportunistes.

1.2. Multiplication des virus dans la cellule

1.2.1. Conditions nécessaires à la multiplication des virus

Leur simplicité structurale empêche les virus de se multiplier, du moins par eux-mêmes. La multiplication d'un virus va donc impliquer, après introduction du génome viral dans une cellule sensible, le détournement à son profit de la machinerie d'une cellule permissive, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle répllication. Deux notions essentielles :

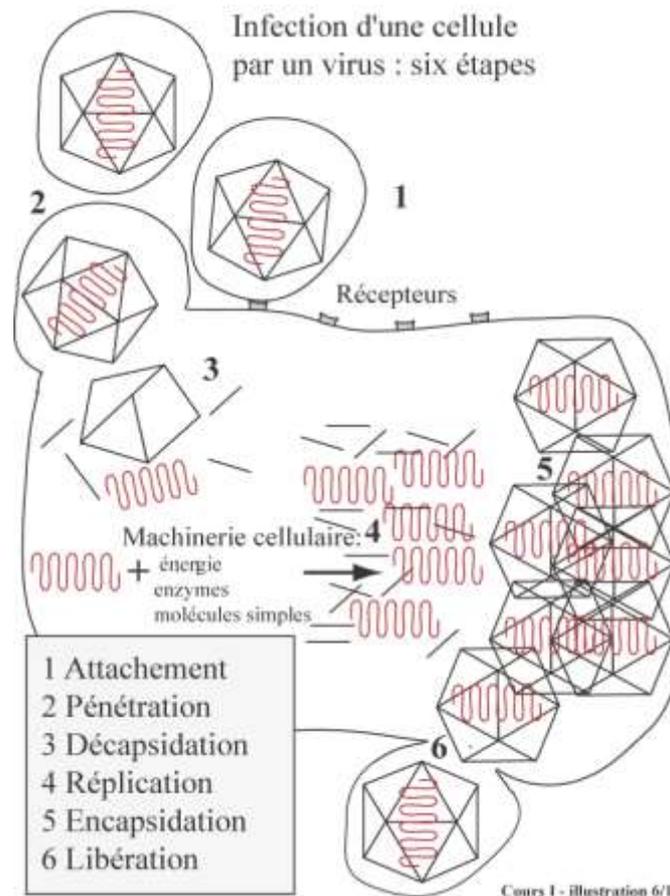
- a) La sensibilité d'une cellule à l'infection virale est sa capacité à être infectée par le virus, ce qui va essentiellement dépendre de l'expression à la surface cellulaire de récepteurs (et parfois de co-récepteurs) autorisant l'attachement et la pénétration du virus dans la cellule.
- b) La permissivité d'une cellule à l'infection virale est sa capacité à autoriser un cycle viral complet (et notamment la répllication du génome viral), aboutissant à la formation par la cellule de nouvelles particules virales.

Ces deux notions sont indépendantes : toute cellule sensible n'est pas permissive, et toute cellule permissive n'est pas forcément sensible.

1.2.2. Les 6 étapes de la formation d'un virus (voir le précédent cours et la figure suivante)

Ces 6 étapes sont

- l'attachement,
- la pénétration,
- la décapsidation,
- la répllication,
- l'assemblage, incluant l'encapsidation du génome,
- la libération.



1.2.3. Conséquences possibles de la multiplication virale pour la cellule infectée

1.2.3.1. Mort de la cellule

La cellule meurt car les synthèses cellulaires ont été gravement perturbées par le virus. C'est l'infection lytique. C'est ce que provoquent la plupart des virus humains dans des cellules permissives. C'est *in vivo* l'équivalent de l'effet cytopathique ou cytopathogène (ECP), altération morphologique de la cellule infectée, visible en microscope optique et observé *in vitro* en culture de cellules. Lors de l'infection lytique, l'accumulation dans la cellule infectée de matériel viral désorganise les structures et les fonctions cellulaires. La cellule infectée meurt, soit par nécrose, soit par apoptose. Tout le problème est de savoir si ces cellules peuvent être remplacées par d'autres cellules au sein de l'organisme. Ainsi, au cours des infections à poliovirus, la destruction des neurones de la corne antérieure de la moelle épinière donne des paralysies définitives, car un neurone détruit n'est pas remplacé. En revanche, si ce sont seulement les cellules gliales qui sont détruites, certaines paralysies finiront par régresser.

1.2.3.2. Tolérance de l'infection

La cellule tolère l'infection. Le génome viral et le génome cellulaire se partagent le potentiel de synthèse de la cellule et les deux métabolismes, cellulaire et viral, coexistent, selon un "compromis" acceptable. L'infection latente induite par certains virus (notamment ceux de la famille des herpèsvirus) est un bon exemple de ce *modus vivendi*.

1.2.3.3. Transformation cellulaire maligne

La cellule infectée se multiplie de façon anarchique : c'est la transformation cellulaire maligne. D'une façon générale, les cellules transformées s'obtiennent à partir de tissus cancéreux ou à partir de cellules normales transformées *in vitro*, soit spontanément au cours de la culture, soit par l'action de cancérogènes chimiques, de radiations ionisantes ou de virus cancérogènes.

Le premier virus cancérigène connu, découvert au début du siècle par Rous, est responsable de sarcomes à développement rapide chez le poulet. C'est un rétrovirus dont le génome comporte, en plus des gènes codant pour les protéines constituant le virus (gènes *gag* pour antigène de groupe, *pol* pour polymérase [transcriptase inverse] et *env* pour enveloppe), un oncogène *v-sarc* responsable du pouvoir sarcomatogène du virus. D'autres rétrovirus oncogènes existent chez l'animal, et notamment chez le félin.

Chez l'homme, cinq catégories de virus sont liées à un cancer :

- 1) l'HTLV-1 humain (*human T lymphotropic virus type I*), rétrovirus responsable de leucémies et sarcomes à lymphocyte T de l'adulte dans des zones géographiques particulières (Caraïbe, Japon, Afrique) ;
- 2) le virus de l'hépatite B (HBV), impliqué dans le cancer primitif du foie, endémique dans la zone intertropicale ;
- 3) le virus de l'hépatite C (HCV), aussi impliqué dans le cancer primitif du foie ;
- 4) les papillomavirus humains (HPV) 16, 18 et 31, associés notamment au cancer du col utérin ;
- 5) deux herpèsvirus de la sous-famille des *Gammaherpesvirinae* : le virus Epstein-Barr ou EBV, associé notamment au lymphome africain de Burkitt, au carcinome nasopharyngé des Chinois de la région de Canton et aux lymphoproliférations de l'immunodéprimé ; le 8^{ème} herpèsvirus humain ou HHV-8, associé notamment au sarcome de Kaposi.

Nous y reviendrons dans les cours consacrés à ces différents virus.

1.3. Moyens de défense contre l'infection virale

Trois lignes de défense successives s'opposent à l'infection virale : 1/ à la frontière de l'organisme, la peau et les muqueuses ; 2/ l'immunité innée; 3/ l'immunité acquise.

1.3.1. La peau et les muqueuses

La peau présente en surface une couche de kératinocytes morts, de sorte qu'une peau saine constitue une barrière efficace contre les infections virales ... sauf accident : cette barrière peut être franchie par les virus en cas de piqûre, érosion ou morsure (ou artificiellement par transfusion de sang, greffe d'organe ou de tissu).

Les muqueuses, au niveau de l'œil, l'arbre respiratoire, le tube digestif, le tractus génito-urinaire, présentent en surface des cellules épithéliales vivantes. Certains éléments protecteurs sont associés aux muqueuses : sécrétion de mucus, pH extrêmes (tube digestif, vagin), enzymes protéolytiques (larmes, tube digestif), tapis muco-ciliaire (bronches). Cependant, ces cellules constituent une barrière moins efficace que la peau, voire une véritable porte d'entrée, en raison de leur caractère fréquemment sensible et permissif vis à vis de nombreux virus. De fait, de nombreuses infections virales ont une porte d'entrée muqueuse, les virus infectant l'homme par inhalation (grippe), ingestion (entérovirus) ou par rapport sexuels (HIV, herpès génital). À noter que des ulcérations de la muqueuse génitale, dans le cadre d'une maladie sexuellement transmissible (MST) comme l'herpès génital, favorisent la transmission du HIV.

1.3.2. Immunité naturelle innée

Elle est non spécifique, distinguant le soi du non-soi, et se dirige contre ce dernier. Les virus sont constitués d'acides nucléiques spécifiques et d'antigènes, structuraux et/ou fabriqués par les cellules infectées. Ces « motifs microbiens » (ou PAMPS pour « pathogen associated molecular patterns »), sont reconnus comme étrangers par l'organisme, suite à leurs interactions avec des récepteurs de type PRR (pour « pathogen recognition receptor ») exprimés à la surface de nombreuses cellules immuno-compétentes.

Cette reconnaissance déclenche l'immunité naturelle innée, qui ne nécessite aucune immunisation préalable. Ainsi, elle intervient dans les heures, voire les minutes suivant l'infection. Elle met en jeu de nombreux acteurs (cytokines, cellules sentinelles, cellules NK) aux actions diverses et enchevêtrées : action proprement antivirale, mais aussi potentialisation mutuelle de ces éléments de défense naturelle, et préparation de la ligne de défense suivante constituée par l'immunité acquise.

1.3.2.1. Cytokines

Parmi une vingtaine de cytokines, les interférons alpha et bêta (IFN- α/β) sont produits par les cellules infectées et les cellules dendritiques. En se fixant aux cellules saines, ils y induisent un état antiviral par la synthèse de protéines antivirales d'information cellulaire. Ces dernières bloquent la traduction des ARN messagers viraux par des mécanismes complexes. Par ailleurs, ces IFN stimulent les cellules NK.

Ces IFN ont une spécificité d'espèce mais n'ont pas de spécificité de virus (large spectre): les virus sont tous inducteurs d'interférons et sensibles aux interférons, mais à des degrés divers. Les IFN sont, comme les hormones, actifs à très faibles doses et peu toxiques. Leur rôle dans les défenses naturelles antivirales est probablement très important car des animaux des laboratoires, infectés de façon asymptomatique par divers virus, font après administration de sérum anti-interféron une infection mortelle. La fixation des IFN sur la cellule y induit la transcription de plus de 300 gènes, et l'on est loin de connaître tous leurs effets. Le traitement par IFN- α a une activité partielle mais bien démontrée dans les hépatites B et C.

1.3.2.2. Cellules présentatrices d'antigène

Les cellules dendritiques et les macrophages produisent de l'IFN et d'autres cytokines et elles président à la mise en place de l'immunité acquise : elles internalisent et appréhendent (*processing*) les antigènes viraux. Ces cellules migrent dans les ganglions lymphatiques pour y informer ("éduquer") les cellules T et B.

1.3.2.3. Cellules NK

Les cellules NK (*natural killer*) ont une activité antivirale directe : elles reconnaissent les cellules infectées comme étant anormales et les lysent (comme elles lysent les cellules cancéreuses). Par ailleurs, elles secrètent diverses cytokines. Elles expriment à leur surface des récepteurs de type Toll Like (TLR), qui font partie des PRR, impliquées dans la reconnaissance du non-soi. Ainsi, vis-à-vis d'un agent infectieux ou d'une cellule cancéreuse, elles développent une manifestation de xénophobie primaire, indifférenciée, rapide, et souvent efficace. *A contrario*, la sensibilité particulière du nouveau-né à certaines infections virales, comme l'herpès, s'explique par l'immaturation physiologique transitoire de ses macrophages et de ses cellules NK.

1.3.2.4. Complément

En coopération avec des anticorps naturels, à spécificité large, le complément lyse les cellules infectées et les virus à enveloppe.

1.3.2.5. Fièvre

La fièvre est un autre moyen de défense de première ligne : au fur et à mesure que la température augmente, la multiplication virale diminue, car la plupart des virus ne se multiplient pas ou mal à 40°C.

1.3.3. Immunité acquise spécifique

1.3.3.1. Schéma général

L'immunité acquise est plus subtile que l'immunité innée. Les cellules effectrices sont, pour l'essentiel, les lymphocytes B (à l'origine de la sécrétion d'anticorps) et les lymphocytes T CD8+ (aboutissant à la lyse des cellules infectées, appelés alors CTL pour *cytotoxic T lymphocytes*). Chaque lymphocyte cible un antigène particulier, fait de quelques peptides (épitopes), grâce à un récepteur spécifique situé à sa surface, anticorps pour les lymphocytes B, et TCR (*T cell receptor*) pour les lymphocytes T.

Pour s'attacher de façon spécifique aux divers épitopes des innombrables agents infectieux menaçant notre organisme, une variété considérable de ces récepteurs est nécessaire alors que quelques centaines de gènes suffisent à coder les récepteurs impliqués dans l'immunité innée. Les gènes codant cette multitude d'anticorps et de TCR proviennent de multiples réarrangements, s'effectuant dans les cellules lymphocytaires, entre gènes du génome humain.

Les lymphocytes T CD4+ sont, en position centrale, les chefs d'orchestre de l'immunité acquise : une fois informés par les cellules dendritiques qui leur présentent les antigènes viraux élaborés à partir du virus infectant (*processing* ou apprêtement), des lymphocytes CD4+ auxiliaires (*helper* ou Th) favorisent, par la sécrétion de diverses cytokines, d'une part l'évolution des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps circulants, et d'autre part l'évolution des lymphocytes T CD8+ en CTL.

La mise en place de l'immunité acquise demande un délai de plusieurs jours ou semaines. Il persiste ensuite une mémoire immunitaire : grâce à la constitution de cellules à mémoire B ou T, à longue durée de vie et spécifiques de l'antigène immuno-inducteur, une réinfection par le même virus entraîne un redéploiement rapide de l'immunité acquise (anticorps et CTL spécifiques), et cela particulièrement au niveau des muqueuses, porte d'entrée de la plupart des virus dans l'organisme.

1.3.3.2. Anticorps

Les anticorps sont produits par les lymphocytes B (dont ils sont les récepteurs de surface) et excrétés sous forme circulante (dans le sang et les liquides biologiques) par les plasmocytes. Les anticorps protecteurs peuvent être assimilés aux anticorps neutralisants. Ceux-ci annulent ou réduisent le pouvoir infectieux des virus *in vitro* en culture cellulaire, ou *in vivo* chez l'animal d'expérience. Ces anticorps neutralisants sont dirigés contre les antigènes de surface du virus (capside pour les virus nus, glycoprotéines d'enveloppe pour les virus enveloppés). Les anticorps dirigés contre les antigènes internes du virus, également suscités par l'infection, ne sont pas protecteurs ; ils témoignent simplement de l'infection. En effet, la neutralisation par les anticorps est la conséquence d'une altération de l'attachement du virus, de sa pénétration, voire de sa décapsidation. Les anticorps neutralisants ont donc pour cible les virus extracellulaires. Les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules et sont donc sans action sur la réplication.

Les anticorps viraux sont des immunoglobulines (Ig) appartenant essentiellement aux IgA dans les sécrétions muqueuses, et aux IgG et IgM dans le sérum. Les IgM antivirales disparaissent généralement quelques semaines après la primo-infection.

Le titre des anticorps viraux culmine à la convalescence. Ils interviennent moins dans la guérison de l'infection que dans la protection vis-à-vis d'une réinfection ultérieure.

1.3.3.3. Lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ou CTL

Les antigènes impliqués ici sont les antigènes viraux présentés par la cellule infectée au niveau de sa membrane cytoplasmique. Ces antigènes proviennent des protéines virales produites à l'intérieur de la cellule infectée et apprêtées par passage à travers le protéasome (*processing*, qui fragmente la protéine en courts polypeptides ou épitopes).

Point important, ces antigènes viraux ne sont reconnus par le TCR de la surface des lymphocytes T CD8+ que s'ils sont transportés et présentés à la surface de la cellule infectée par un composant du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, ou MHC en anglais) de classe-I. On dit que la cytolyse par les CTL connaît une restriction CMH-I. Cette lyse exige le contact entre cellules cibles et cellules immunitaires à travers une double reconnaissance de l'antigène viral, par le CMH-I et par le TCR ("complexe ternaire"). C'est le "baiser qui tue", avec les "deux bras" du CTL : sécrétion d'une part de perforines et de granzymes (sérines protéases) qui nécrosent la cellule infectée, et d'autre part de Fas-ligand qui en se liant au Fas de la cellule infectée y déclenche un signal de mort programmée (apoptose).

Il existe d'autres mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire, notamment la cytotoxicité des cellules tueuses (cellules K, pour *Killer*) dépendant des anticorps, ou ADCC (*antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity*). Grâce à un récepteur au fragment Fc des IgG, ces cellules reconnaissent et tuent les cellules infectées recouvertes d'anticorps viraux IgG.

1.3.4. Interactions et ambivalence des réactions de défense

1.3.4.1. Complémentarité

Il n'est pas facile de dissocier les différents moyens de défense, tant ils sont à la fois redondants et complémentaires :

- * L'ADCC met en jeu l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire.
- * À côté des cytotoxicités à médiation cellulaire par les cellules NK, les lymphocytes T, les cellules K, il existe une cytotoxicité par anticorps dépendant du complément, aboutissant elle aussi à la lyse des cellules infectées.
- * Une certaine variété d'IFN (IFN immun ou gamma) est sécrétée par les cellules NK ou les lymphocytes T sous l'effet d'une stimulation antigénique virale (ou d'une stimulation non spécifique).
- * Les IFN- α/β activent les cellules NK. De plus, en augmentant l'exposition du CMH-I à la surface des cellules infectées, ils en favorisent la lyse par les CTL.

On pourrait multiplier à l'infini les exemples de tels enchevêtrements. Il y a finalement "surdétermination" des divers mécanismes de défenses contre l'infection virale (un même effet est produit par différents acteurs), et un même acteur, les cytokines notamment, joue dans plusieurs pièces (pléiotropisme).

1.3.4.2. Immunopathologie

Ces moyens de défense sont "ambivalents", c'est-à-dire tantôt favorables, tantôt défavorables. Lorsque la réponse immunitaire est délétère pour l'organisme, on parle d'immunopathologie. Les exemples en sont nombreux :

- * Dans la redoutable pneumopathie interstitielle à cytomégalovirus (CMV) de l'allogreffé de moelle, la destruction du parenchyme pulmonaire, certes initiée par l'infection virale, serait due à une réponse T incontrôlable provenant du donneur. De la même manière, les réactions du greffon contre l'hôte (GVHD pour *graft versus host disease*) proviennent d'une réaction immune inappropriée provenant des cellules du donneur dans laquelle on discute le rôle de certaines infections virales.
- * Les hépatites aiguës (voire fulminantes) observées au cours des infections par le virus de l'hépatite B sont dues à une cytotoxicité T dirigée contre les hépatocytes infectés.
- * L'essentiel de la déplétion en cellules T CD4+ observée au cours du SIDA porte sur des cellules non infectées par le VIH mais détruites par une activation inappropriée du système immunitaire induite par l'infection virale.
- * Le dépôt de complexes immuns circulants au niveau des articulations ou de la peau est impliqué dans un grand nombre de signes cutanés ou articulaires, notamment observés au cours des primo-infections par différents virus.

- * La mononucléose infectieuse observée au cours de la primo-infection par le virus Epstein-Barr résulte d'une réponse T physiologique (et salubre) dirigée contre les lymphocytes B infectés.
- * Une dissémination de l'infection est parfois la conséquence de la diffusion de macrophages infectés dans les tissus, comme cela est observé pour le CMV ou le HIV. On parle alors du macrophage comme d'un "cheval de Troie".
- * À dose infra-neutralisante, les anticorps dirigés contre le virus de la dengue stimulent l'infection, *in vitro* en culture de cellule, comme *in vivo* chez le singe infecté expérimentalement (anticorps facilitants). Ceci pourrait expliquer que les ré-infections par d'autres sérotypes de ce virus soient plus graves que les infections initiales.

1.3.5. Immunodépression et infections virales

L'état d'immunocompétence de l'organisme infecté a un impact primordial sur le retentissement clinique de l'infection virale. Ainsi les états d'immunodépression aggravent les infections virales, surtout quand la dépression porte sur l'immunité cellulaire : destruction des lymphocytes T CD4+ par le HIV au cours du SIDA, traitement immunodépresseur anti-lymphocytes T CD8+ pour éviter le rejet de greffe. On parle d'infection ou de maladie opportuniste, lorsqu'une infection est classiquement bénigne, voire inapparente chez un hôte immunocompétent, alors qu'elle s'avère grave, voire mortelle chez l'immunodéprimé. L'exemple type de virus opportuniste est le CMV. Rappelons enfin que tous les états d'immunodépression contre-indiquent les vaccins vivants, doués de pouvoir infectieux.

1.3.6. Echappement aux défenses immunitaires

Les virus ont évolué en développant de nombreux mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires, selon un processus d'adaptation réciproque et co-évolution des virus et de leurs hôtes. Ces stratégies d'échappement sont notamment utilisées par les virus capables d'induire des infections chroniques ou persistantes. Les deux principales stratégies utilisées (de façon non exclusive l'une de l'autre) s'apparentent respectivement au camouflage et au sabotage.

1.3.6.1. Camouflage

Le camouflage des virus consiste à ne pas se faire reconnaître du système immunitaire. Trois procédés essentiels sont utilisés :

- * Variabilité génique ou antigénique : c'est la modification des épitopes par mutation (ou parfois par recombinaison génétique). Cela concerne surtout les virus à ARN, comme les virus de la grippe et le virus de l'hépatite C, car l'ARN polymérase ARN-dépendante qui réplique le génome n'a pas de mécanisme de correction des erreurs, d'où la facilité des mutations. La transcriptase inverse (ADN polymérase ARN-dépendante) du HIV manque également d'un mécanisme de correction d'erreur.
- * Latence virale : après la primo-infection, le génome viral persiste dans la cellule, intégré ou non dans le génome cellulaire, mais il ne s'exprime pas, ou n'exprime qu'une partie de son information génétique. Ainsi, il ne produit pas d'antigène et échappe donc aux défenses immunitaires. C'est le cas, notamment, des herpèsvirus, des polyomavirus, des papillomavirus, du virus de l'hépatite B, des rétrovirus. Ces virus latents échappent également aux antiviraux qui sont essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale. Donc, le virus en phase de latence "survit en faisant le mort" et il est difficile ou impossible de le déloger.

- * Perturbation des processus de présentation antigénique : les herpèsvirus, en particulier, sont passés maîtres en la matière, inhibant soit le *processing* des antigènes viraux et leur transport à la surface des cellules (infectées ou présentatrices d'antigène), soit l'expression des molécules du CMH (classe I ou II), dont la co-expression est nécessaire à la bonne reconnaissance de ces antigènes viraux par l'immunité adaptative.

1.3.6.2. Sabotage

Le sabotage des mécanismes de défense de l'hôte consiste à détruire ou perturber directement les acteurs et mécanismes de la réponse immunitaire, innée ou adaptative. Ainsi, les herpèsvirus (et en premier lieu, le CMV) peuvent perturber le fonctionnement des cellules NK, tandis que le HIV va essentiellement toucher les cellules T CD4+, acteurs essentiels de l'immunité adaptative.

A côté de ces effets cellulaires directs, un autre mécanisme important repose sur la production de protéines virales altérant ou bloquant les différents mécanismes de défense. C'est le fait des gros virus à ADN (poxvirus, adénovirus, herpèsvirus) chez qui une grande partie du génome va coder pour des protéines capables de perturber le fonctionnement des facteurs cellulaires solubles impliqués dans l'immunité : il s'agit en particulier de protéines capables d'antagoniser les IFN et autres cytokines antivirales, ou le complément. Ces protéines virales sont, pour une grande part, des homologues de protéines cellulaires de notre système de défense antivirale, jouant ainsi le rôle de leurres. Elles viennent sans doute du piratage de gènes cellulaires. Ainsi on parle de virokines, analogues de cytokines cellulaires, de virorécepteurs, analogues des récepteurs de virokines cellulaires.

Enfin, certains virus (adénovirus et herpèsvirus) sont capables d'inhiber l'apoptose des cellules infectées induites par l'immunité, facilitant ainsi la persistance de l'infection virale.

1.4. Les étapes de la pathogenèse virale

1.4.1. Transmission de l'infection virale selon deux modalités

1.4.1.1. Transmission verticale

C'est la transmission de la mère à l'enfant (ou à l'embryon ou au fœtus). Trois moments clés des interactions mère-enfant sont propices à la transmission d'une infection virale :

- * Transmission *in utero*

Certains virus sont capables de traverser la barrière foetoplacentaire (parfois par l'intermédiaire d'une infection du placenta). Cette transmission est notamment mise en jeu lors des infections congénitales par le CMV, le virus de la rubéole ou le virus B19. Notons qu'une virémie maternelle est nécessaire à ce type de transmission, virémie essentiellement observée au cours des primo-infections maternelles impliquant ces virus.

- * Transmission *per partum*

L'accouchement est le moment d'un contact étroit entre la mère et l'enfant, tant au niveau sanguin qu'au niveau des muqueuses. Une transmission de certains virus s'effectue électivement à ce moment, responsable notamment des infections néonatales par l'herpes simplex virus-1 et -2, le HIV et le virus de l'hépatite B.

- * Transmission post-natale

Le maternage et l'allaitement peuvent enfin être responsables d'une transmission d'une infection virale de la mère à l'enfant, notamment pour les virus présents au niveau du lait maternel. Ceci est surtout vrai et préoccupant pour le HIV dans les pays en voie de développement : les efforts pour une prévention de la transmission du virus au moment de l'accouchement risquent d'être annihilés si l'on n'est pas capable de permettre à ces femmes d'avoir accès à un allaitement artificiel prolongé de qualité.

1.4.1.2. Transmission horizontale

Elle rend compte de la majorité des transmissions des infections virales entre un sujet infecté et un sujet cible. Cette transmission est dite directe lorsqu'elle implique un contact entre le sujet source et sa cible. Trois voies de transmission directe sont principalement utilisées :

- * voie aérienne ou salivaire, pour les virus excrétés au niveau salivaire ou au niveau des voies aériennes supérieures ;
- * voie féco-orale, pour les virus excrétés au niveau des selles (souvent par l'intermédiaire des mains contaminées) ;
- * voie sexuelle, pour les virus se répliquant au niveau du tractus génital.

La transmission peut également se faire de façon indirecte, lorsque le virus infectant se retrouve au niveau d'aliments ou d'eaux souillés (ex : épidémies de gastro-entérites virales), de supports inertes (seringues ou autre matériel biomédical) ou biologiques (produits sanguins contaminés ou greffes), ou bien qu'il passe par un intermédiaire animal (arthropodes ou mammifères infectés).

1.4.2. Infections localisées ou généralisées

Une fois le sujet cible infecté, l'infection peut rester localisée au niveau de la porte d'entrée, ou se disséminer à l'ensemble de l'organisme.

Dans les infections aiguës localisées, le virus se multiplie au niveau de la porte d'entrée du virus dans l'organisme et s'y cantonne. Porte d'entrée et organe cible (l'organe dont l'infection donne les signes cliniques de la maladie) sont confondus, d'où une incubation courte, de l'ordre de quelques jours.

Dans les infections généralisées, après multiplication du virus au niveau de la porte d'entrée, l'infection gagne les organes cibles situés à distance, d'où l'existence d'un trajet par voie sanguine, lymphatique ou neuronale selon les virus, avec une incubation nécessairement longue, de l'ordre de deux semaines, si ce n'est plus. Une dissémination de l'infection par voie sanguine implique la présence d'une virémie, à un moment ou un autre de l'infection.

Les caractéristiques et exemples de ces 2 types d'infections figurent dans le tableau suivant.

	Infection localisée	Infection généralisée
Porte d'entrée	Respiratoire, digestive ou cutanéomuqueuse.	Respiratoire, digestive, sanguine ou cutanéomuqueuse.
Multiplication initiale	Au niveau de la porte d'entrée	Au niveau de la porte d'entrée
Multiplication secondaire dans autres organes avec virémie	Non	Oui (virémie si dissémination par voie sanguine)
Localisation de l'organe cible	Porte d'entrée	À distance de la porte d'entrée
Durée de l'incubation	Quelques jours	Plusieurs semaines
Exemples	Grippe, rhume, gastro-entérite	HIV, CMV, poliovirus, rubéole, HBV

1.5. Conséquences cliniques et devenir des infections virales

Les interactions de l'infection virale avec les mécanismes de défense de l'organisme et la constitution génétique de l'hôte déterminent à la fois son expression clinique et son devenir.

1.5.1. Infections symptomatiques et asymptomatiques

Toute infection ne donne pas de maladie, les infections symptomatiques représentant la partie visible de l'iceberg.

Nous distinguerons les infections aiguës et les infections chroniques. Ainsi, dans l'infection à poliovirus, on observe environ un cas d'infection manifeste avec paralysies pour 100 cas d'infection asymptomatique. Pour la rougeole, c'est l'inverse puisque toutes les infections donnent l'éruption morbilleuse. A l'extrême, l'infection par le virus de la rage est toujours symptomatique et toujours mortelle.

Dans le cas des infections chroniques, le caractère asymptomatique de l'infection n'est pourtant pas toujours dénué de conséquences, qui parfois se manifestent à long terme. Ainsi, les infections chroniques à HCV et HBV peuvent rester asymptomatiques pendant des années, tout en lésant le parenchyme hépatique, avec à terme un risque de complications sous forme d'insuffisance hépatique, de cirrhose ou de cancer primitif du foie. De la même manière, la phase asymptomatique de l'infection par le HIV, qui peut durer des années après la contamination, n'est absolument pas une latence virale : après la primo-infection marquée par une multiplication virale intense, persiste une infection à bas bruit, partiellement contrôlée par le système immunitaire jusqu'à l'effondrement immunitaire final du SIDA marqué, à nouveau, par une multiplication finale intense.

Le terrain joue un rôle crucial: gravité de l'infection à herpes simplex chez le nouveau-né ou chez le nourrisson atteint d'eczéma, gravité générale des infections à herpèsvirus chez les sujets immunodéprimés.

L'âge intervient, avec, paradoxalement pour certains virus, davantage de formes symptomatiques chez l'adulte que chez l'enfant : pour les infections à poliovirus (paralysies), virus de l'hépatite A (ictère), virus Epstein-Barr (mononucléose infectieuse).

1.5.2. Eradication *versus* persistance

Toujours dans le cadre des infections aiguës, certaines évoluent non seulement vers la guérison mais, de plus, le virus se trouve totalement éliminé de l'organisme. C'est le cas d'infections plus ou moins graves initialement comme la grippe, les oreillons, les infections à poliovirus, la variole, la fièvre jaune.

Dans d'autres cas, au décours de l'infection initiale asymptomatique ou cliniquement manifeste, s'installe à vie dans l'organisme une infection persistante, symptomatique ou non. Deux types d'infections persistantes doivent être différenciées.

* L'infection latente, où le virus persiste dans certains sites cellulaires et certains organes, sans multiplication virale. C'est notamment le cas de toutes les infections à herpèsvirus. Le virus persiste à vie, cette latence étant entrecoupée de périodes où il entre de nouveau en phase replicative, avec de nouveau production et excrétion virale, et donc contagiosité épisodique. On parle de réactivations virales, ces réactivations étant symptomatiques (zona, récurrences d'herpès génital ou oro-labial) ou non.

* L'infection chronique où l'infection persiste à bas bruit, avec niveau faible et variable de production virale, et donc contagiosité persistante. C'est le cas de l'infection par le HIV ou des infections chroniques à HBV ou HCV. Si l'infection chronique à HIV est une conséquence quasi inéluctable de l'infection virale, il n'en est pas de même pour les virus des hépatites. Ainsi, dans l'infection par HBV, l'évolution chez l'adulte se fait 9 fois sur 10 vers la guérison complète, (mais seulement une fois sur 10 chez le nouveau-né). Pour le virus de l'hépatite C (HCV), l'évolution vers la chronicité survient dans 70% à 80% des cas, avec le risque à terme de cirrhose et de cancer primitif du foie.

La différence entre infection latente et chronique n'est toutefois pas absolue, et dépend encore de l'état immunitaire de l'hôte. Ainsi chez l'immunodéprimé, une infection théoriquement latente à herpèsvirus peut se transformer en infection chronique, avec excrétion prolongée de virus.

2. DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DES INFECTIONS VIRALES

2.1. Les deux approches diagnostiques des infections virales

Le diagnostic virologique repose, comme le diagnostic bactériologique, sur 2 approches (fig. 1) :

- * le diagnostic direct, décelant dans les produits biologiques la présence du virus ou de ses composants, antigènes ou génomes viraux ;
- * le diagnostic indirect, décelant l'apparition dans le sang d'une réponse immunitaire sous forme d'anticorps spécifiques du virus. Ces deux approches ne s'excluent pas et sont parfois complémentaires.

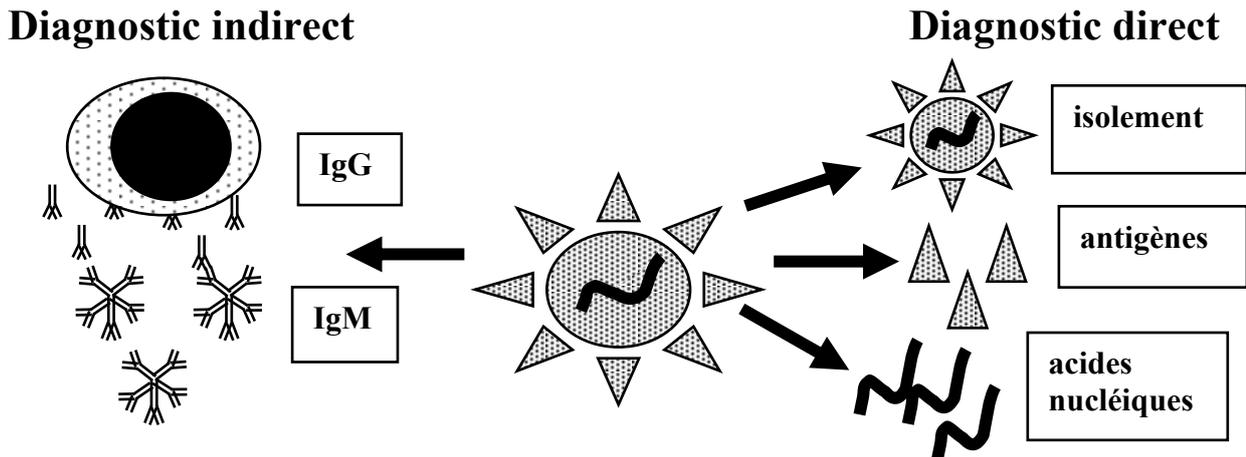


Figure 1 : Les 2 approches du diagnostic virologique

Indiquons d'emblée que recherche d'antigènes et recherche d'anticorps utilisent des réactions antigène-anticorps au mécanisme identique, la différence venant de l'origine des composants de la réaction. Dans le diagnostic direct, on recherche, à l'aide d'anticorps de référence (souvent monoclonaux) contenus dans la trousse de réactifs, la présence éventuelle dans les produits biologiques d'antigènes viraux correspondants. En revanche, dans le diagnostic indirect, on recherche, à l'aide d'antigènes viraux de référence contenus dans la trousse de réactifs, la présence éventuelle dans le sang d'anticorps antiviraux correspondants.

2.2. Diagnostic direct

Diverses techniques sont utilisables.

2.2.1. Microscopie électronique

Elle recherche des particules virales ; elles ne sont décelables qu'en concentration suffisante dans les prélèvements examinés (10^6 par mL), seuil rarement atteint en dehors des diarrhées virales ou des liquides de vésicules. Ce défaut de sensibilité, ajouté à la lourdeur de la technique, fait que la microscopie électronique ne peut pas être considérée comme une approche diagnostique.

2.2.2. Isolement viral

C'est une technique classique au cours de laquelle les virus présents dans un échantillon se multiplient dans une culture cellulaire *in vitro*, réalisée avec des cellules dites « permissives » (capables de subir un cycle replicatif complet du virus en question), à l'instar des cultures bactériennes en bouillon ou sur gélose. La multiplication virale qui suppose plusieurs cycles de réplication demande quelques jours, voire quelques semaines. Tous les virus ne se multiplient pas en culture de cellules *in vitro* et il n'existe pas un type de culture polyvalent, de sorte que pour ratisser au plus large, le laboratoire doit recourir à plusieurs types de cultures cellulaires.

Dans les cas les plus évidents, la multiplication virale se traduit par un effet cytopathique (ECP). C'est le témoin, visible en microscopie optique, de la multiplication lytique du virus. Les cellules dans les cultures *in vitro* (qui sur le support de verre ou de plastique, apparaissent normalement plates, confluentes, peu réfringentes) s'arrondissent, deviennent réfringentes et se détachent du support dans le milieu de culture ; certains virus induisent l'apparition de syncytiums par fusion de la membrane cytoplasmique de cellules voisines, de proche en proche. Cet aspect de l'ECP peut donc être plus ou moins évocateur d'un virus ou d'une famille virale..

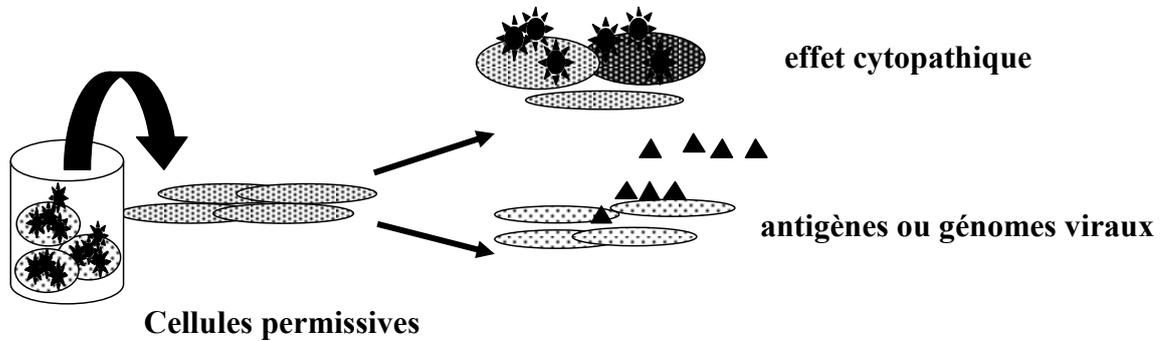


Figure 2 : Culture cellulaire

L'isolement en culture de cellules *in vitro* est fastidieux, mais il garde l'avantage de produire des virus infectants, utiles pour certaines caractérisations ultérieures comme la capacité de multiplication ou la détermination de la concentration inhibitrice d'un antiviral (antivirogramme). Lorsque l'ECP est tardif ou lorsqu'il est absent, on peut être conduit à rechercher dans des cultures apparemment normales un antigène viral ou des génomes viraux (ou plus rarement une activité enzymatique spécifique comme une activité transcriptase inverse par exemple) (fig. 2). Cette approche est notamment utilisée dans le cadre des cultures rapides, où l'on recherche un antigène viral précoce après 24h d'inoculation d'un prélèvement sur une culture cellulaire.

2.2.3. Détection rapide d'antigène viral directement dans les produits biologiques

Ce diagnostic direct pratiqué à l'aide d'anticorps souvent monoclonaux est très largement utilisé car c'est une technique rapide, évitant les aléas de la culture cellulaire *in vitro*, pouvant de surcroît s'appliquer à des virus impossibles à cultiver.

* L'immunocytopathologie sur un prélèvement cellulaire (sécrétions muqueuses, frottis de lésion, sang ou biopsie) consiste en la recherche de matériel viral dans le cytoplasme ou le noyau en immunofluorescence ou immunoperoxydase. Les anticorps antiviraux sont directement marqués ou reconnus par un deuxième anticorps conjugué à un fluorochrome ou à une enzyme catalysant une réaction colorée (fig. 3). Les applications les plus fréquentes de ce type de diagnostic sont la recherche d'antigènes de virus respiratoires dans les sécrétions nasopharyngées et la recherche d'antigène du CMV dans les polynucléaires (antigénémie CMV).

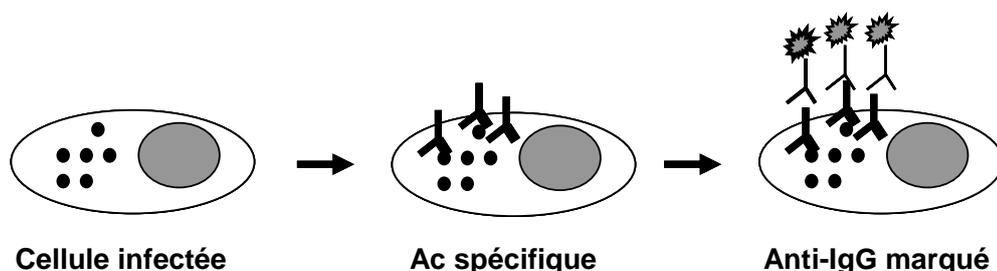


Figure 3 : Détection d'antigènes

* La détection d'antigènes solubles (indépendants de tout support cellulaire) dans les produits pathologiques liquides ou extraits liquides, s'effectue selon plusieurs techniques :

- technique ELISA où la réaction antigène-anticorps implique une adsorption de réactifs sur le fond d'un puits en plastique, puis une réaction enzymatique colorée dans le liquide du puits (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*) ;
- immunodiffusion sur bandelette de papier ou immunofiltration ("savonnette") ;
- test au latex où une suspension de particules de latex enrobées d'anticorps antiviraux est mélangée à un extrait liquide de produits biologiques ; les particules de latex vont se trouver agglutinées par l'intermédiaire de l'antigène viral correspondant, et à l'œil nu, la suspension de particules de latex, d'homogène va devenir granuleuse.

Les applications les plus fréquentes de ce type de diagnostic sont la recherche dans le sang des Ag HBs du HBV et p24 du HIV, ou la recherche d'antigènes de rotavirus dans les selles.

2.2.4. Détection des génomes viraux directement dans les produits biologiques

Comme l'approche précédente, elle est applicable *a priori* à tous les virus, notamment à des virus difficiles ou impossibles à isoler. Elle repose sur l'hybridation d'une sonde nucléique spécifique (complémentaire d'un segment d'acide nucléique viral connu) avec les acides nucléiques du virus correspondant éventuellement présents dans le produit biologique.

Cette réaction d'hybridation peut se faire directement sur les produits biologiques ou après amplification *in vitro* de la séquence nucléique virale par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). La PCR (dont il existe diverses variantes) a révolutionné le diagnostic virologique en raison de sa sensibilité, de sa spécificité, de son automatisation.

Elle a cependant quelques inconvénients : sa sensibilité extrême expose au risque de contamination d'un échantillon à l'autre entre malades différents, tandis que sa spécificité expose au risque de méconnaître les variants génétiques d'un virus.

Une approche quantitative de la PCR a maintenant supplanté les techniques initiales, qui étaient uniquement qualitatives. Cette quantification est cruciale :

- * pour affiner la valeur prédictive d'une détection d'un virus vis à vis d'une maladie liée à ce virus ;
- * pour suivre l'évolution - spontanée ou sous traitement - d'une infection virale, aiguë ou chronique.

L'approche quantitative la plus utilisée aujourd'hui est celle de la « PCR en temps réel », dont le principe est de regarder à quel cycle d'amplification va apparaître un signal détectable. Plus ce « cycle threshold » (CT) est bas, plus il y avait de cibles moléculaires dans l'échantillon au départ, ce qui équivaut donc à une charge virale élevée. Une gamme étalon est associée à la série où sont testés les échantillons, permettant à l'appareil de calculer, par régression linéaire logarithmique, la charge virale en fonction des CT observés.

Des approches « syndromiques » utilisant ces techniques moléculaires sont également développées, avec différentes génomes viraux détectées de façon simultanée (techniques « multiplex ») et choisies selon le type de l'atteinte clinique ou du terrain. Des kits adaptés à des atteintes respiratoires, neuro-méningée, digestives sont ainsi disponibles, comme d'autres adaptés au suivi des sujets greffés.

Les techniques des biopuces, permettant de rechercher par hybridation les génomes d'une très grande diversité de virus, grâce à des sondes spécifiques fixées sur un support microscopique, risquent de s'implanter dans un avenir plus ou moins proche dans les laboratoires, mais restent aujourd'hui encore expérimentales

2.3. Diagnostic indirect

2.3.1. Principe

Il consiste à rechercher dans le sérum la présence d'anticorps spécifiques d'une infection virale, au moyen d'antigènes viraux. La détection peut être qualitative ou quantitative et porter sur les anticorps totaux, sur les IgG ou sur les IgM théoriquement spécifiques d'une primo-infection.

Elle peut se faire sur un seul prélèvement, ou sur deux sérums consécutifs afin de mettre en évidence une séroconversion (anticorps absents dans le premier sérum et détectables dans le second) ou une augmentation significative du titre des anticorps.

La seule présence d'IgG spécifiques dans un sérum unique signifie trace immunitaire de l'infection mais ne permet pas de dater cette infection. En effet un titre élevé ne signe pas une infection récente chez un individu donné, tant est grande la variabilité individuelle de la réponse immunitaire humorale, en termes de rapidité, de niveau d'anticorps et de persistance. Cela étant, la seule présence d'IgG spécifiques dans un sérum constitue une information suffisante pour le praticien, en cas d'infection chronique telle qu'une infection par le HIV ou le HCV ou pour déterminer si le patient est protégé vis-à-vis du virus correspondant (titre d'anticorps anti-HBs \geq 10 unités internationales par mL pour protéger vis-à-vis du virus de l'hépatite B).

Des techniques plus fines peuvent enfin rechercher un "profil d'anticorps" dirigés spécifiquement contre certains antigènes viraux, ce qui peut être utile dans certains cas pour confirmer une infection, ou pour essayer de la dater.

2.3.2. Principales techniques utilisés

Toutes utilisent une réaction de type antigène/anticorps, dans laquelle l'antigène viral est apporté par le réactif de détection, et l'anticorps présent ou non dans le sérum testé.

2.3.2.1. Les techniques de type ELISA

Cette technique est de loin la plus utilisée. L'utilisation de supports en plaque 96 puits, sur lesquels sont fixés les antigènes viraux, permet la réalisation standardisée et automatisée de grandes séries, avec un coût réduit et une grande fiabilité (fig. 4).

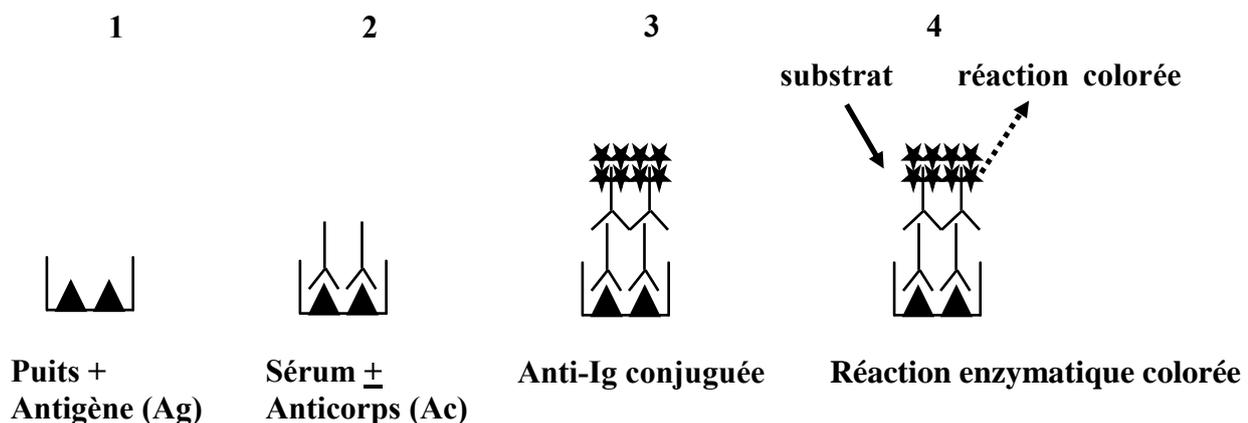
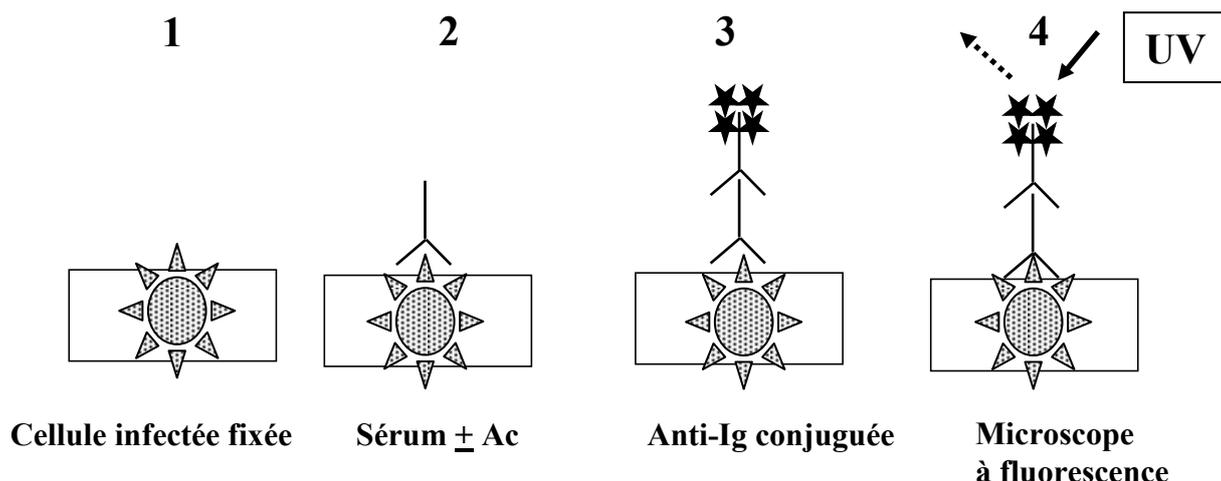


Figure 4 : Technique ELISA : principe

2.3.2.1. Les techniques d'immunofluorescence

Ces techniques utilisent comme source d'antigènes viraux des cellules infectées, fixées sur des puits de lames pour immunofluorescence (fig. 5). Elles sont moins utilisées car plus délicates à réaliser, avec une lecture au microscope plus ou parfois difficiles d'interprétation.

Figure 5: Immunofluorescence : principe



2.3.2.2. Les techniques de type immunoblot (ou Western blot)

Ces techniques permettent de déterminer un profil anticorps, caractérisant la présence dans le sérum d'anticorps dirigés spécifiquement contre différents types d'antigènes viraux.

Elles sont surtout utilisées dans un deuxième temps, après un premier dépistage positif (ou douteux) par ELISA, pour confirmer l'infection par le HIV (Western Blot HIV). Le principe du Western blot traditionnel, utilisant des protéines natives, est schématisé dans la figure 6.

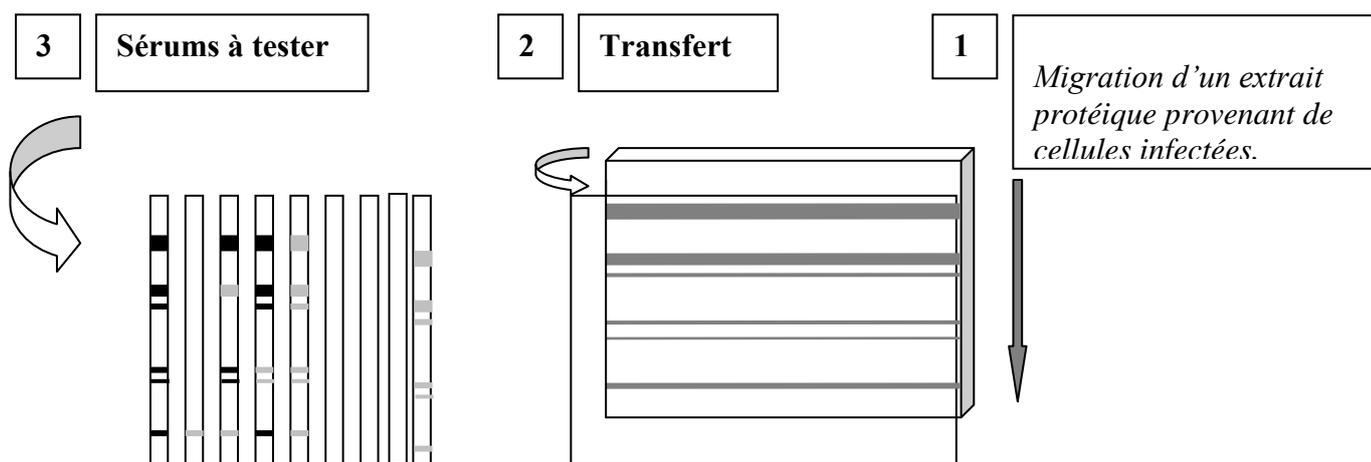


Figure 6 : Western Blot : principe

Les fabricants de tests diagnostiques fournissent au laboratoire des bandelettes prêtes à l'emploi, sur lesquelles sont déjà fixés les antigènes viraux, d'origine cellulaire ou recombinante, voire de simples peptides spécifiques des épitopes viraux devant être reconnus.

2.3.3. Avantages et limites du diagnostic indirect

Les avantages de cette approche diagnostique sont essentiellement :

- * la simplicité de collecte du prélèvement et de sa conservation,
- * le caractère standardisé et automatisable des techniques de type ELISA, expliquant
- * le faible coût et la possibilité de réaliser de grandes séries.

En revanche, ce diagnostic souffre de limites importantes, dont les principales sont :

- * le délai d'apparition des anticorps après une infection aiguë (définissant la "fenêtre sérologique"), plus ou moins longue selon le virus infectant et le niveau d'immunocompétence de l'hôte ;

- * le manque de fiabilité de certaines sérologies chez l'immunodéprimé ;
- * la difficulté d'interprétation des tests sérologiques chez un patient transplanté ou ayant reçu des produits d'origine sanguine, à cause du risque d'un passage passif d'anticorps dans ces circonstances. Cette dernière limite est à rapprocher du cas du fœtus ou nouveau-né, chez qui la présence d'IgG n'a pas de signification, en raison du passage de la barrière placentaire par les anticorps maternels ;
- * ces techniques ne sont pas adaptées au diagnostic des réactivations (observées notamment au cours des infections herpétiques) ou réinfections virales car ces atteintes ne s'accompagnent pas toujours d'une augmentation du taux des anticorps ;
- * le sérodiagnostic peut enfin être faussement positif du fait de réactions croisées entre les membres d'une même famille virale ou du fait que certains virus sont capables de déclencher par stimulation polyclonale B des réactions immunitaires très larges, non spécifiques.

Pour toutes ces raisons, le diagnostic direct revêt souvent une importance majeure, et doit être privilégié lorsqu'il est réalisable, notamment en cas d'infection aiguë.

2.4. Les techniques rapides d'orientation diagnostique (TROD).

L'accès large au dépistage et à l'accès aux soins est un enjeu majeur, notamment pour certaines populations à risque mais tenues à l'écart, pour différentes raisons, des systèmes de santé. Ces populations sont entre autres, les migrants, les toxicomanes ou les personnes démunies socialement et/ou dépourvues de protection sociale. Des tests rapides ont ainsi été conçus pour augmenter l'efficacité du dépistage sur ces populations. Ces TROD sont également utiles dans les pays en voie de développement, dans les services d'urgence ou dans les CDAG.

Ces tests reposent essentiellement sur des systèmes immuno-chromatographiques unitaires (bandelette ou savonnettes) utilisables sur sérum mais aussi sur sang capillaire (voire pour certaines cibles sur liquide salivaire), permettant d'obtenir un diagnostic immédiatement, sans nécessité d'une structure de laboratoire. Les principales infections ciblées par ces dispositifs sont l'infection par le VIH (détection rapide d'Ac anti VIH), le VHC (détection rapide d'Ac anti-VHC) ou le VHB (détection rapide de l'Ag HBs). Les performances de ces tests, en général légèrement inférieures à celles des tests de référence, doivent être évaluées et validées avant utilisation, et tout diagnostic positif porté par un TROD doit être confirmé par un test classique.

2.5. Modalités d'utilisation des différentes techniques

Le choix des techniques à utiliser pour réaliser le diagnostic virologique va dépendre de différents paramètres. Ceux ci sont :

- * le virus recherché et le site de l'infection
- * le type de l'infection :
 - chronique ou aiguë,
 - bénigne ou sévère,
 - degré d'urgence et possibilités thérapeutiques.
- * le terrain
 - immunocompétent ou immunodéprimé,
 - polytransfusé ou greffé,
 - femme enceinte ou nouveau-né.
- * ce que l'on attend du laboratoire :
 - statut immunitaire vis à vis d'un virus,
 - diagnostic d'une infection en cours,
 - suivi d'une infection.

Si le choix des techniques du diagnostic direct ou du diagnostic indirect appartient au biologiste, celui-ci a besoin d'être orienté par les renseignements cliniques fournis par le praticien. C'est à ce dernier que revient de mettre en oeuvre les prélèvements nécessaires au diagnostic direct ou au diagnostic indirect.

2.5.1. Les prélèvements : où, quand, comment, pourquoi faire ?

Pour le diagnostic indirect, ils sont simples : c'est du sang ou du sérum, transportable à température ambiante. Le sérum décanté se conserve des années à -20 ou -80°C .

Les prélèvements pour le diagnostic direct sont plus divers et complexes. Il faut rechercher le virus là où il se multiplie :

- * en cas de localisation secondaire accessible, les prélèvements seront réalisés à ce niveau (liquide céphalo-rachidien pour méningite, liquide de vésicule ; frottis conjonctival pour conjonctivite, par exemple) ;
- * au niveau de la porte d'entrée du virus, respiratoire ou digestive ;
- * au niveau de la voie d'excrétion des virus (urine, selles),
- * au niveau du sang, en cas de virémie.

Pour la recherche des virus les plus fragiles par isolement en culture de cellules, il faudra transporter les prélèvements en évitant la perte de l'infectiosité du virus par la dessiccation ou la température ambiante (transport dans la glace, expression d'un éventuel écouvillon dans du milieu de transport liquide). La congélation à -20°C est délétère pour la plupart des virus à enveloppe et toute congélation est à proscrire si l'on prévoit de faire un immunocytodiagnostic direct sur le prélèvement, dont les cellules doivent rester intactes.

Les virus les plus dangereux exigent un triple emballage de sécurité pour les prélèvements.

Les modalités précises des prélèvements varient en fonction du syndrome clinique et des techniques utilisables par le laboratoire, il faudra s'en remettre à des protocoles établis en concertation entre clinicien et virologue.

2.5.2. Principales approches diagnostiques et méthodes appropriées

2.5.2.1. Détermination du statut immunitaire vis à vis d'une infection virale

Il s'agit ici du diagnostic d'une infection ancienne, indiqué par exemple avant un don de sang ou d'organe, dans le cadre d'une vaccination, ou pour mettre en œuvre certaines procédures préventives avant une greffe par exemple. Il peut également s'agir du diagnostic d'une infection virale chronique. Les techniques les plus appropriées et les plus simples sont dans ce cadre celles du diagnostic indirect.

2.5.2.2. Diagnostic d'une infection aiguë

C'est ici que la prise en compte de la gravité de l'infection ainsi que du terrain est primordiale.

Une infection bénigne chez un sujet adulte immunocompétent ne nécessite le plus souvent pas de diagnostic virologique.

Si l'infection est sévère, ou si elle survient sur un terrain particulier (immunodéprimé, nourrisson ou nouveau-né, femme enceinte), un diagnostic virologique est nécessaire et utilisera si possible des techniques de diagnostic direct.

2.5.2.3. Suivi d'une infection chronique et/ou suivi thérapeutique

2.5.2.3.1. Les techniques moléculaires quantitatives ont pris dans ce cadre une place majeure, depuis que l'on connaît les valeurs prédictives des charges virales dans l'évolutivité d'une maladie virale chronique, ou dans la réponse thérapeutique. La quantification virale est ainsi un excellent indice de l'évolutivité d'une infection virale et de l'efficacité des traitements antiviraux.

En l'absence d'une réponse satisfaisante, c'est-à-dire en cas d'échappement au traitement, on est contraint de revoir celui-ci : contrôle de l'observance (parfois complété par le dosage de l'antiviral dans le sang), recherche de l'émergence de virus résistant aux antiviraux prescrits, ceci pour décider d'un changement thérapeutique adapté.

2.4.2.3.2. Le test génotypique de résistance consiste à séquencer les gènes viraux cibles et donc impliqués dans la résistance aux anti-viraux (ex : transcriptase inverse, protéase et intégrase du HIV, polymérase du HBV) afin de détecter des mutations connues comme conférant une résistance aux molécules antivirales utilisées. Le séquençage de ces gènes est entré dans la pratique courante, grâce à des automates dont disposent, dans nos pays, les laboratoires de virologie médicale. L'interprétation de ce test génotypique est souvent délicate et nécessite l'application rigoureuse d'algorithmes de résistance régulièrement mis à jour et corrélant la présence d'une ou plusieurs mutations caractéristiques à des résistances phénotypiques et cliniques.

2.5.2.3.3. Le test phénotypique de résistance est la mesure de la concentration inhibitrice 50% (CI50) ou de la concentration inhibitrice 90% (CI90) d'un antiviral vis-à-vis d'un virus donné, en culture de cellules *in vitro*, pour déterminer si ce virus est sensible ou résistant à cet antiviral (analogie avec la CMI en bactériologie). Pour cela, on ajoute à des séries de cultures de cellules *in vitro*, infectées par un inoculum viral fixe, des concentrations croissantes d'antiviral. Puis l'on détermine, au bout de quelques jours d'incubation à 37°C, les quantités de virus produites sous ces différentes concentrations d'antiviral, et on les compare à celles produites par une culture témoin, infectée mais laissée sans antiviral. CI50 et CI90 sont les concentrations réduisant respectivement de 50 % et de 90 % la production virale par rapport au témoin. On parle de virus résistant quand ces valeurs sont "significativement augmentées" par rapport à un virus de référence sensible (significativement augmentées voulant dire, non sans quelque arbitraire, x 3 ou x 5, selon les cas).

2.5.2.3.4. Que choisir ? Pour le HIV, l'approche par test phénotypique de résistance est impraticable, vu le nombre d'antiviraux à tester, la lourdeur des manipulations de ce virus en culture de cellules *in vitro*, contrastant avec la relative facilité du séquençage des gènes viraux, impliqués dans la résistance. De même pour le HBV, l'analyse génétique de la polymérase virale est préférée au test phénotypique, uniquement réalisé dans quelques laboratoires spécialisés. Pour un virus comme celui de l'herpes simplex (HSV-1 ou -2), une approche phénotypique reste possible (manipulation aisée de ces virus en culture cellulaire, faible nombre d'antiviraux à tester), en complément du génotype de résistance (par séquençage des gènes de l'ADN polymérase et de la thymidine kinase)

2.5.2.4. Infection ou maladie virale ?

Après avoir mis en œuvre la ou les techniques adaptées et décelé une infection virale, il importe enfin de s'assurer que celle-ci est bien responsable de l'atteinte clinique du patient prélevé, car une infection virale n'est pas forcément associée à des signes cliniques. Il faut ici tenir compte bien sûr de paramètres cliniques (anamnèse, terrain, type de l'atteinte) mais également de paramètres virologiques (technique utilisée, localisation du virus, charge virale) et d'autres données biologiques (lésions histologiques associées, diagnostics différentiels).

Ceci est important en particulier pour définir les « seuils d'intervention » et poser l'indication de traitements anticipés. Pour certains virus leucotropes donnant une infection latente, il peut être banal de trouver une petite quantité de génomes viraux dans le sang (la plupart des adultes bien portants ont de l'ordre de une copie de génome de virus EBV par million de lymphocytes sanguins circulants). La quantification des génomes viraux dans le sang est alors cruciale, notamment chez l'immunodéprimé chez qui l'on peut définir des seuils d'intervention au-delà desquels il faut intervenir précocement, avant que ne se déclenche une maladie liée à l'infection virale. On parle ici de traitement anticipé (pour *preemptive therapy* chez les anglo-saxons). Les deux exemples les plus importants sont l'EBV, capable d'induire des lymphomes chez l'immunodéprimé, et le CMV, responsable de pneumopathies interstitielles gravissimes chez l'allogreffé de moelle osseuse.

2.5.2.5. Les indications d'intérêt « collectif »

Rappelons enfin qu'outre ces examens utiles pour le patient proprement dit, d'autres sont utiles pour l'entourage, lorsque celui-ci comporte des personnes susceptibles de développer une infection grave (ex : diagnostic d'une éruption compatible avec une rubéole dans l'entourage d'une femme enceinte non vaccinée ; diagnostic d'une éruption vésiculeuse pouvant être due au virus de la varicelle et du zona dans l'entourage d'un enfant immunodéprimé, susceptible de développer une varicelle maligne) ou pour la collectivité (suivi d'épidémie et/ou d'épizootie susceptible de se transmettre de l'animal à l'homme, diagnostic d'une infection silencieuse par le VIH permettant de traiter le patient et donc de réduire sa contagiosité).

En conclusion, la quantité sans cesse croissante des techniques réalisables dans les laboratoires de virologie impose leur utilisation raisonnée. Le prescripteur se doit de réfléchir, avant de prescrire un examen, à ce qu'il attend du laboratoire et le virologue doit lui aussi s'interroger sur la pertinence de la méthode mise en oeuvre.

Une collaboration étroite entre les services cliniques et le laboratoire est nécessaire pour répondre à ces impératifs, ainsi que pour évaluer de façon conjointe les nouveaux outils disponibles.

CARACTERES GENERAUX DES *RETROVIRIDAE*

VIH : STRUCTURE, MULTIPLICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. INTRODUCTION : GÉNÉRALITÉS SUR LES RÉTROVIRUS

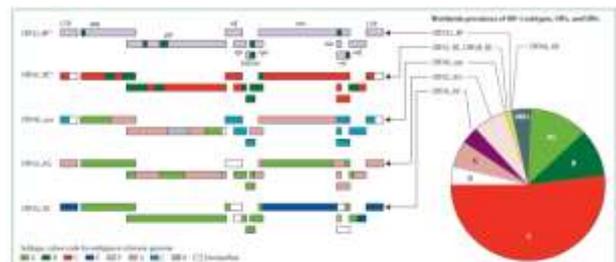
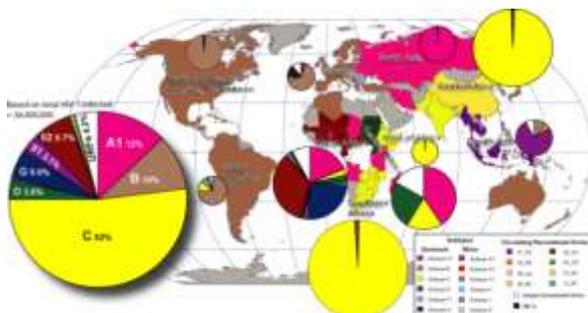
Virus à ARN monocaténaire, à capsid polyédrique et à enveloppe, les rétrovirus ont en commun le fait que leur génome doit être transcrit en ADN par une ADN polymérase ARN-dépendante (synthétisant l'ADN sur une matrice qui est l'ARN génomique), autrement dit une transcriptase inverse (TI ou RT pour *reverse transcriptase* en anglais). L'ADN proviral ainsi synthétisé s'insère dans l'ADN cellulaire par ses deux extrémités appelées LTR (pour *long terminal repeat*, séquences terminales redondantes). L'information génétique virale se trouve ainsi intégrée définitivement dans le génome cellulaire ("archivée"), d'où elle sera exprimée, comme celle des gènes cellulaires, par l'appareil de transcription de la cellule. Cette transcription cellulaire aboutit à la synthèse de nouveaux génomes viraux et d'ARN messagers viraux qui seront traduits en protéines : protéine Gag (pour *group antigen*), protéines Pol (pour polymérase virale, associées à des activités de transcription inverse, de protéase et d'intégrase) et protéine Env (la glycoprotéine de surface gp120 et la glycoprotéine transmembranaire gp41 du VIH-1).

On compte parmi les rétrovirus qui nous intéressent : 1) des rétrovirus oncogènes animaux, oncogènes lents ou rapides ; 2) les HTLV ; 3) les lentivirus comportant les VIH à côté de virus animaux (virus du visna, virus des syndromes d'immunodéficience du singe, du chat, du bœuf).

2. LE VIH, VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

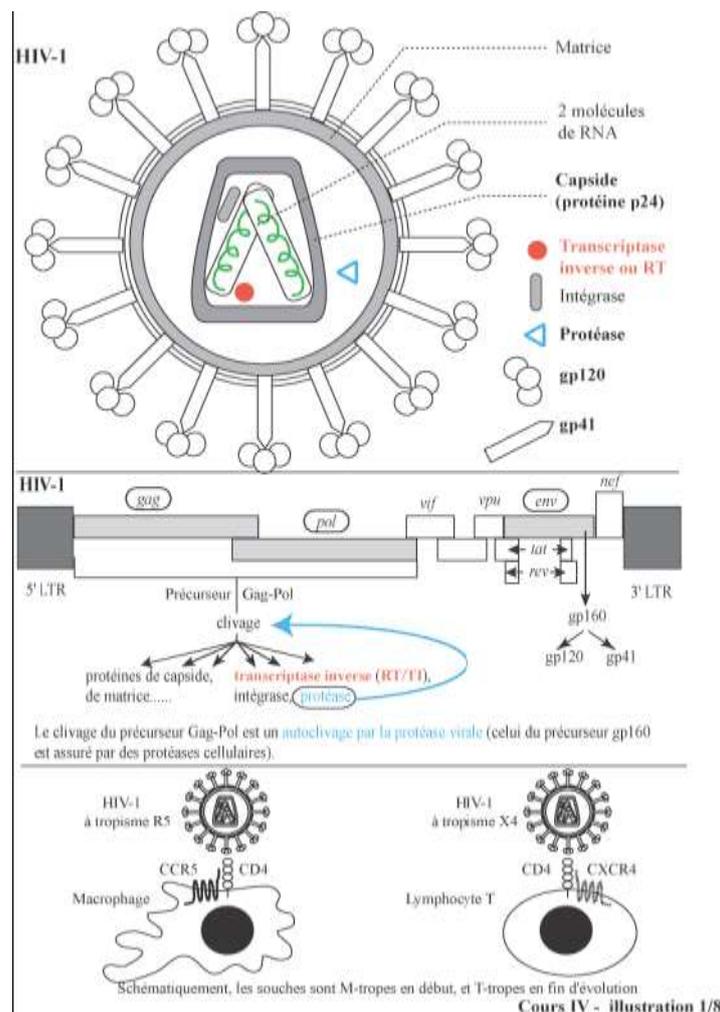
La découverte du VIH-1, sous le nom de LAV en 1983, revient à Françoise BARRÉ-SINOUSI, à Jean-Claude CHERMANN et à leurs collègues cliniciens, virologistes et immunologistes œuvrant autour de Luc MONTAGNIER de l'Institut Pasteur. Le virus « découvert » l'année suivante par Robert GALLO n'était autre que cette même souche, reçue de L. MONTAGNIER.

En 1986, un 2^{ème} type de VIH a été découvert par l'équipe de Virologie de l'Hôpital Claude Bernard sous la direction de Françoise BRUN-VÉZINET, et caractérisé par François CLAVEL de l'Institut Pasteur comme étant le VIH-2, en raison de différences sensibles dans la structure du virus. La plupart des VIH-1 appartiennent au groupe M (majoritaire), composé des sous-types ou clades A, B, C, D, F, G, H, J, et K, le sous-type ou clade B étant le plus répandu dans les pays occidentaux. L'Afrique, origine de l'épidémie, est le continent le plus riche en sous-types différents, avec des recombinants entre sous-types (mosaïques A/E, B/C, par exemple, appelés CRF pour Formes Circulantes Recombinantes). Le groupe O (*outlier*) comporte des VIH-1 rares et surtout localisés en Afrique de l'Ouest, au Cameroun notamment, très différents des sous-types du groupe M. Récemment, un nouveau variant du VIH-1 appartenant à un nouveau groupe P a été identifié chez une patiente d'origine camerounaise.



Les deux types de virus (VIH-1 et VIH-2) infectant l'espèce humaine dérivent des virus de l'immunodéficience simienne (SIV), équivalents simiens des VIH. Cependant, ces deux types sont assez éloignés l'un de l'autre ; alors que le VIH-1 est proche du SIV_{cpz} (infectant une sous-espèce de chimpanzés dits Pan troglodytes troglodytes), le VIH-2 est plus proche des SIV_{simm} (infectant les mangabeys enfumés) et des SIV_{mac} (infectant les macaques). Ainsi, le VIH serait issu de deux introductions séparées, une pour le VIH-1 et une autre pour le VIH-2. Le passage des différentes souches de SIV, du singe à l'Homme, peut être expliqué par le fait que les singes sont souvent capturés pour servir de gibier ou d'animal de compagnie. Des expositions à du sang contaminé, lors de morsures ou par blessures lors du dépeçage des animaux peuvent expliquer comment ces virus ont infecté l'homme.

2.1. Structure du virus



Il comporte, de l'extérieur vers l'intérieur, une enveloppe dont la bicouche lipidique provient de la membrane cytoplasmique et se trouve hérissée de spicules glycoprotéiques. Celles-ci comportent une partie interne, la gp41 ou glycoprotéine transmembranaire (TM) et une partie externe, la gp120 (SU pour surface).

La face interne de l'enveloppe est tapissée d'une matrice protéique faite de la p17 (MA). La capside virale en forme de cône tronqué est faite de p24 (CA). À l'intérieur se trouve l'ARN, entouré de la protéine de nucléocapside (NC).

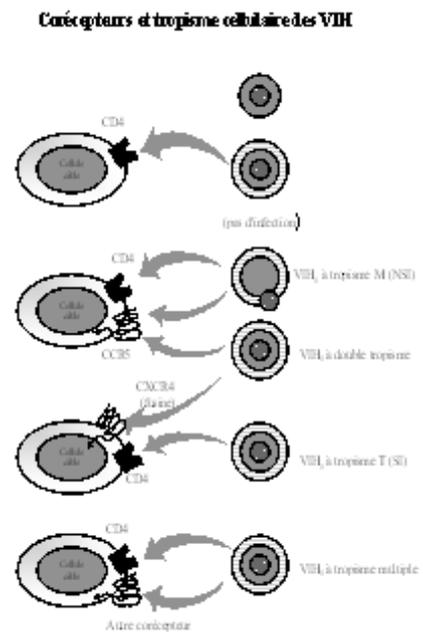
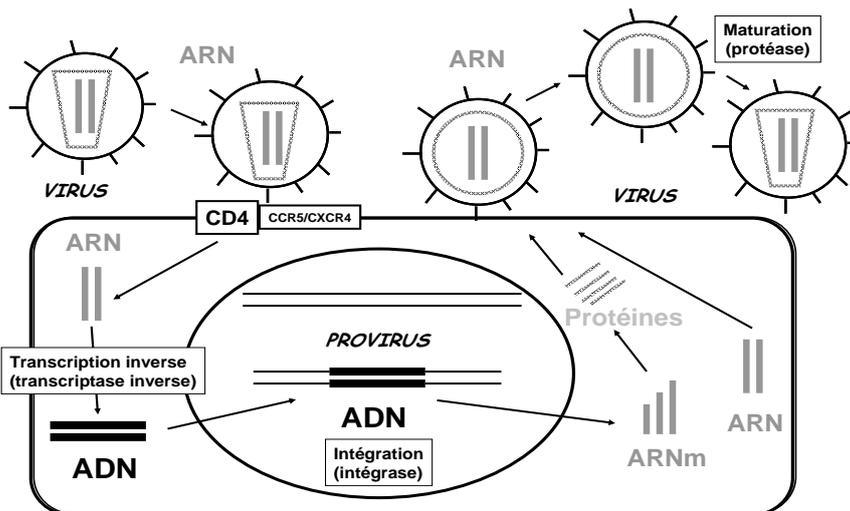
La transcriptase inverse (TI) ou RT, qui intervient en début de cycle, est à l'intérieur de la capside, associée à une intégrase (IN, enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire) et à une protéase (PR). Ces 3 enzymes sont des cibles potentielles pour la chimiothérapie antirétrovirale. L'ARN viral se trouve en deux exemplaires identiques.

Le génome viral comporte en plus des gènes classiques de structure qui sont les gènes *gag*, *pol* et *env*, des gènes de régulation qui ont un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus : parmi ces derniers *tat*, *rev* et *nef* ont été les premiers étudiés. Tous ces gènes utilisent les 3 phases de lecture du génome comme l'indique leur disposition en 3 strates sur la figure. D'autre part, pour utiliser au maximum les possibilités d'information du génome, certains gènes fonctionnent avec un épissage des ARN messagers ; c'est en particulier le cas de *tat* et de *rev*.

Certains gènes expriment leur information sous forme de précurseurs polypeptidiques secondairement clivés. Il en est ainsi de Gag et Pol d'une part, et d'autre part de gp120 et gp41. Le clivage du précurseur Gag-Pol, assuré par la protéase virale, est nécessaire à l'accomplissement du cycle viral ; elle intervient en fin de cycle. En revanche, le clivage de la gp160, précurseur des deux glycoprotéines d'enveloppe, en gp41 et gp120, est assuré par des protéases cellulaires.

Les 3 enzymes cibles du traitement antirétroviral actuel sont la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase ; l'on dispose par ailleurs d'anti-gp41, inhibiteurs de la fusion-lyse et d'inhibiteurs du corécepteur CCR5.

2.2. Cycle de multiplication du VIH au niveau de la cellule



2.2.1. Etapes initiales du cycle viral

2.2.1.1. Attachement sur les récepteurs et corécepteurs

L'attachement est dû à une interaction très forte entre la gp120 virale et le récepteur cellulaire CD4. De plus, l'attachement du VIH exige, à côté du récepteur CD4, un corécepteur. C'est une molécule protéique insérée dans la membrane cytoplasmique. Sur les monocytes-macrophages infectables par les souches monocytootropes (M-tropes ou R5), c'est la molécule CCR5 (récepteur des chimiokines RANTES, MIP1- α et MIP1- β) ; sur les lymphocytes T infectables par les souches lymphotropes (L-tropes ou X4), c'est la molécule CXCR4 (récepteur de la chimiokine SDF-1).

2.2.1.2. Fusion-lyse

Les interactions de la gp120 avec le CD4 et le corécepteur induisent un changement de conformation de la gp120, avec clivage de cette molécule et, fait important, dégagement de la gp41 et arrimage de la gp41 dans la membrane cytoplasmique. Le raccourcissement de la gp 41 entraîne le contact entre enveloppe membranaire virale et membrane cytoplasmique avec, au niveau de la gp41, un phénomène de fusion-lyse qui crée un trou (pore). A travers ce pore, s'introduit la capsid virale et son contenu dans le cytoplasme. Donc, la gp120 est responsable de l'attachement, et la gp41 de la fusion-lyse

2.2.1.3. Cellules infectables

Trois principales catégories de cellules sont infectées par le virus : les lymphocytes T CD4 +, en particulier les cellules T CD4+ mémoires, les cellules du système monocyte macrophage, ces dernières exprimant la molécule CD4 à un niveau moindre que les lymphocytes T CD4+, et les cellules dendritiques.

L'infection virale a sur les lymphocytes T CD4+ un effet létal qui, dans les cas les plus démonstratifs, consiste en un ECP à type de syncytia et aboutit à la mort des cellules (pour mémoire, les lymphocytes T CD4+ auxiliaires ont un rôle essentiel dans la régulation de l'activité des lymphocytes B et des lymphocytes T CD8+).

En revanche, monocytes et macrophages peuvent supporter sans ECP et sans dommage l'infection, constituant ainsi un réservoir pour les virus, mais aussi un véhicule pour infecter précocement, dès la primo-infection, divers compartiments de l'organisme, et en particulier le système nerveux central.

Dans les follicules lymphoïdes (qui sont le principal organe/tissu cible de l'infection virale), les cellules folliculaires dendritiques, élément architectural essentiel de ces follicules, capturent les particules virales et les présentent aux cellules lymphoïdes. À un stade avancé de l'infection, les cellules folliculaires dendritiques sont détruites, ce qui participe à l'atrophie finale des formations lymphoïdes au stade du SIDA.

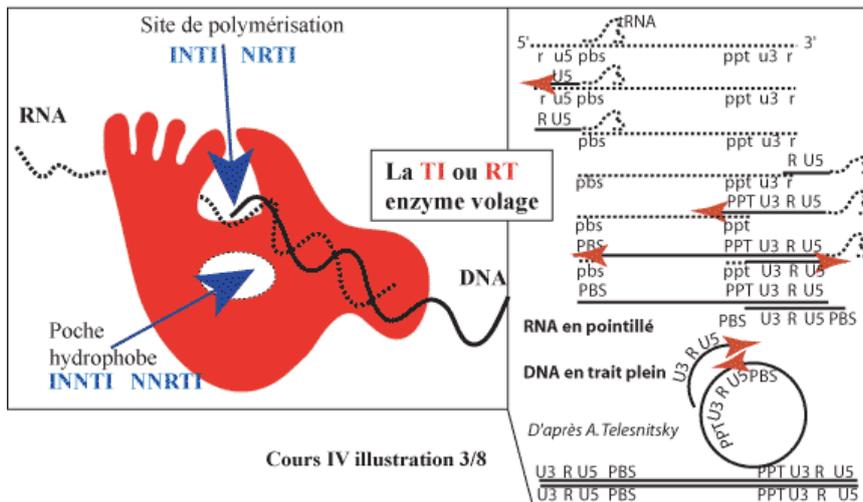
Chez un individu infecté, les souches virales sont à tropisme monocytaire ou macrophagique (R5) en début d'infection, mais généralement à tropisme lymphocytaire (X4) et de plus en plus cytolytiques lorsque l'infection est évoluée.

2.2.2. La transcriptase inverse (TI) ou rétrotranscriptase (RT)

Elle procède à une opération complexe. En forme de main droite, elle reçoit la matrice d'ARN entre le "pouce" et la base des "autres doigts". C'est là qu'est synthétisé, en début de cycle, avec comme matrice l'ARN génomique, l'ADN proviral ou cADN.

En outre, l'enzyme à fonctions multiples qu'est la RT assure la duplication de cet ADN, l'hydrolyse de la matrice d'ARN, et des opérations de transfert de brin d'ADN, notamment pour produire les deux LTR.

La RT doit donc, de façon répétée, s'attacher et se détacher de l'ADN et de l'ARN viral, avec un risque d'erreur par dérapage (*frameshift*) à chaque ré-attachement. Autrement dit, se montre infidèle.



Comme par ailleurs la RT n'a pas de mécanisme de correction, une incorporation erronée survient tous les 10.000 nucléotides. Sachant que le génome viral est fait de 10.000 nucléotides, il faut s'attendre à une mutation à chaque cycle viral. Il en résulte que la population virale est un mélange en équilibre instable de virus génétiquement différents mais voisins : on parle de quasi-espèce, d'où vont émerger les variants antigéniques et les mutants résistants aux antiviraux.

D'autre part, un à 10 milliard de virus composant la population virale sont renouvelés tous les 2 jours par l'organisme infecté ("durée de vie" moyenne des particules virales), et l'on assiste, grâce à ce *turn over* très important et à l'infidélité de la RT, à une dérive de la population virale au cours du temps, évolution imposée par la pression de sélection qu'exercent la réponse immunitaire et le traitement antirétroviral.

De fait, on observe une modification progressive de la population virale vers la résistance aux antiviraux, tout comme vers l'échappement aux anticorps neutralisants et aux lymphocytes CD8+ anti-VIH, initialement produits en réponse à la primo-infection. La variabilité du VIH est importante. C'est particulièrement le cas de la boucle V3 (V pour variable) au niveau de la gp120 où se fixent les anticorps neutralisants.

Cela réduit considérablement les possibilités de neutralisation efficace par les anticorps ou les CTL du sujet infecté ou de toute autre source. C'est un obstacle énorme à toute stratégie vaccinale. Quant aux mutants résistants aux antiviraux, ils émergent inéluctablement sous monothérapie (traitement par un seul antiviral). L'infection par le VIH n'a pu être contrôlée (avec régression des symptômes du SIDA et retour à une infection asymptomatique) qu'à partir du moment où l'on a pu associer simultanément plusieurs antirétroviraux (trithérapie) vis-à-vis desquels il n'y a pas de résistance croisée (c.a.d. des antirétroviraux sélectionnant chacun des mutations de résistance différentes).

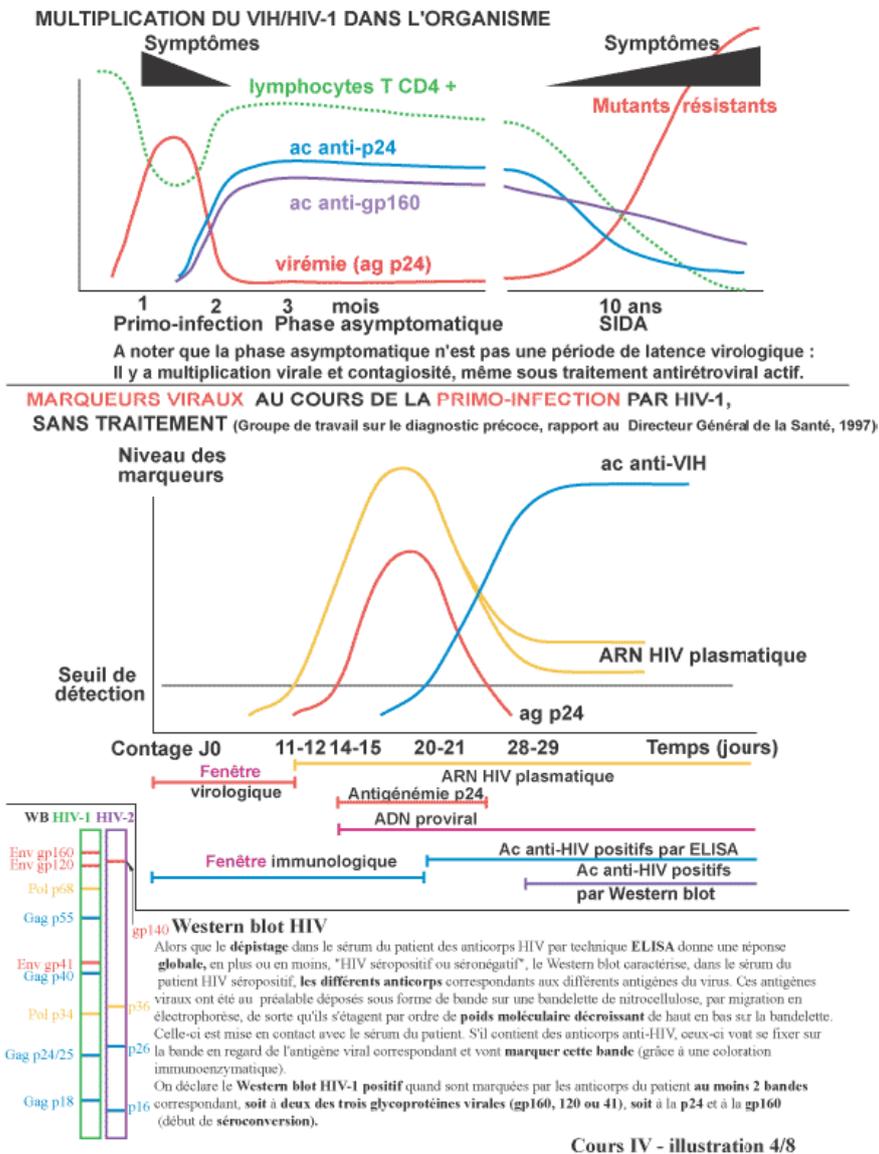
2.2.3. Expression de l'ADN proviral

Elle est soumise à un mécanisme complexe de régulation. Le LTR n'est pas qu'un site d'insertion de l'ADN proviral dans le génome cellulaire. C'est aussi le site d'attachement de l'ARN polymérase cellulaire, où s'initie la transcription.

Le LTR est sensible à différents facteurs de transcription, certains viraux comme les protéines Tat et Rev, d'autres cellulaires comme NF-kappaB. NF-kappa B est activé par des mitogènes, des cytokines ou par la surinfection par un autre virus ; il se fixe alors sur un site spécifique du LTR.

Quant à la protéine Tat, elle se fixe non pas sur le LTR mais à proximité, sur la structure en épingle à cheveux marquant en 5' le début de tous les messagers viraux précoces dont elle stimule la synthèse par un facteur 50. Rev intervient plus tard sur le transport des messagers tardifs traduits en précurseurs des protéines de structure ce qui permet l'expression des protéines de structure et la constitution de particules virales matures. Le rôle des autres facteurs viraux, Nef, Vif, Vpr et Vpu est complexe.

2.3. Multiplication virale au niveau de l'organisme



L'organe cible principal est constitué par les formations lymphoïdes, mais le cerveau est également un organe cible. L'infection évolue en 3 phases : primo-infection, phase asymptomatique et SIDA.

2.3.1. Entrée du virus dans l'organisme

Le virus est transmis par transmission materno-foetale par les rapports homo- ou hétérosexuels, par transfusion avec du sang de sujet infecté ou par échange de seringue chez les drogués. La transmission materno-foetale, en absence de traitement, est de 20 à 40 % pour le VIH-1 et plus faible de 1 à 4% pour le VIH-2. Elle survient principalement en fin de grossesse et à l'accouchement.

Le virus peut aussi être transmis par le lait lors de l'allaitement. Sous traitement anti-rétroviral efficace, le taux de transmission est extrêmement faible de 0,7%, variant selon la précocité du traitement par rapport à la grossesse.

La transmission sexuelle se trouve facilitée par la multiplicité des partenaires. Le risque de transmission sexuelle du VIH varie selon les pratiques. Les rapports sexuels peuvent être classés par niveau de risque décroissant : acte anal réceptif avec éjaculation, vaginal réceptif avec éjaculation, anal insertif, vaginal insertif, fellation réceptive, pratique de fellation.

Le risque de contamination par le VIH est estimé 40 fois plus élevé pour un rapport anal réceptif que pour une fellation réceptive en présence de sperme. Une charge virale élevée, en particulier lors de la primo-infection, augmente le risque de transmission, de même que la présence de sang du sujet source lors du rapport sexuel et la présence de lésions génitales ulcérées telles qu'en donnent les autres IST.

Il s'agit donc d'une transmission par « les 3S » (sang, sexe et seringue) et d'une transmission mère-enfant. En revanche, la salive est considérée comme non contagieuse et le virus n'est pas transmis par les insectes hématophages (moustiques ou punaises).

La contamination professionnelle des soignants, par piqûre accidentelle, est rare mais existe (risque de 0,3 % [0,18-0,45] en l'absence de traitement ARV chez la personne source). Les facteurs qui augmentent ce risque sont la profondeur de la blessure, le calibre de l'aiguille, la présence de sang frais dans l'aiguille. À l'inverse, le port de gants et une charge virale indétectable chez le patient source diminuent le risque de transmission.

Le risque est bien moindre que pour la transmission professionnelle du VHB sans vaccination (pour mémoire la règle des 3 : le risque moyen d'infection est environ de 30%, 3%, 0,3% et 0,03% pour, respectivement, un accident d'exposition au sang VHB+, VHC+, VIH+ et pour une exposition sexuelle au VIH).

On attribue un rôle important aux cellules dendritiques présentes au site d'inoculation muqueux. Ce sont ces cellules qui fixent le virus et qui le transportent aux organes lymphoïdes. Cette fixation se fait par un récepteur, une lectine appelée DC-SIGN.

TRANSMISSION	POPULATION INFECTÉE	TAUX DE TRANSMISSION
Transmission sexuelle	Homosexuels* Hétérosexuels*	0,4 à 8,2% 0,04 à 1,7%
Transmission par voie sanguine	Transfusés Toxicomanes Exposition professionnelle	Risque résiduel à 0,0002% 0,67% 0,32%
Transmission verticale In utero En fin de grossesse et à l'accouchement Par l'allaitement	Enfant né de mère infectée	20% en France, sans traitement 5% sous AZT 0,7% sous trithérapie efficace

* probabilité par acte

2.3.2. Primo-infection

La primo-infection par le VIH correspond à la période d'invasion virale survenant dans les 10 à 12 jours après l'infection, pendant lesquelles les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. Un équilibre immuno-virologique (appelé état d'équilibre) est atteint dans les six premiers mois de l'infection, qui conditionne la progression clinique et immunologique ultérieure. La période de primo-infection a plusieurs spécificités : une présentation clinique très variable d'un individu à l'autre, un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente et qui nécessite impérativement la recherche directe du virus par PCR (charge virale VIH-1).

Elle est symptomatique une fois sur deux environ, avec souvent une association de signes non spécifiques à type de fièvre, adénopathies, angine mais aussi d'éruption, de méningite, voire d'encéphalite. Un syndrome mononucléosique peut aussi être le signe d'une primo-infection à VIH.

Cette phase est marquée par un premier pic, très élevé, de virémie (antigénémie p24 positive et ARN viral plasmatique très élevé), contemporain des signes cliniques (figure ci-dessus). L'infection s'établit très rapidement en 48 heures dans les ganglions lymphatiques, le virus y étant apporté par les cellules folliculaires dendritiques. C'est là que les deux principales catégories de cellules cibles, les lymphocytes T CD4+ et les monocytes-macrophages seront infectées par le virus.

La conséquence de l'infection à VIH est la baisse des lymphocytes T CD4+ sanguin. Elle survient déjà durant la primo-infection, puis se corrige partiellement en même temps qu'apparaissent les anticorps neutralisants et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du virus. Puis durant la phase de latence clinique, la baisse des lymphocytes T CD4+ procède lentement pour s'accélérer lors du passage au stade de SIDA.

2.3.3. Période de latence clinique

La période asymptomatique, qui sépare la primo-infection et le SIDA, n'est pas une période d'infection virale latente : le taux de lymphocytes T CD4+ sanguins ne retrouve pas son niveau initial et, si l'antigène p24 a généralement disparu, il existe une véritable réplication virale à l'état d'équilibre avec une persistance de lymphocytes sanguins circulants infectés. D'ailleurs, durant cette phase d'infection cliniquement asymptomatique, en l'absence de traitement antirétroviral, la transmission au partenaire sexuel, ou la transmission par transfusion ou échange de seringue est toujours possible.

2.3.4. SIDA

Le passage des lymphocytes T CD4+ circulants sous la barre des 200/mm³ de sang (normale : environ 1000/mm³), marque l'entrée dans le SIDA, en moyenne après 10 ans d'évolution, sans traitement. Le réseau des cellules folliculaires dendritiques est détruit, et avec lui les centres germinatifs des formations lymphoïdes, tandis que les virus sont relargués dans la circulation : l'antigène p24 réapparaît, avec un titre à nouveau élevé de virus dans le plasma ou les lymphocytes sanguins périphériques, et en miroir une baisse des anticorps anti-p24. Cette phase de multiplication virale incontrôlée est aussi celle où les souches de virus résistantes aux antiviraux deviennent prédominantes. Le SIDA est caractérisé par la survenue d'infections opportunistes, d'une encéphalite à VIH (marquée par un état de démence), ou de cancers dont il existe trois variétés liées à des virus : le sarcome de Kaposi (HHV-8), des lymphomes B (EBV), des cancers anogénitaux, notamment des cancers du col utérin (HPV-16 et 18).

2.3.5. Formes de l'enfant

Chez l'enfant, on distingue deux formes cliniques : la forme précoce et rapide, minoritaire (15% des enfants infectés), menant en quelques mois à la mort dans un tableau d'encéphalopathie subaiguë et liée à une infection *in utero* ; la forme majoritaire (85%), liée à une infection en fin de grossesse ou à l'accouchement conduisant plus fréquemment à une symptomatologie tardive, proche de celle de l'adulte.

VIH : EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT HTLV

2.4. Epidémiologie

Fin 2014, on estimait à environ 36,9 [34,3-41,4] millions de personnes vivant avec le VIH, dont 2 [1,9-2,2] millions de nouvelles infections par an dans le monde. L'Afrique subsaharienne, où 25,8 [23,5-26,1] millions de personnes vivaient avec le VIH en 2014, est la région la plus touchée. Elle concentre également près de 70% des nouvelles infections dans le monde. Dans certaines zones de l'Afrique, plus de 30 % des sujets sont infectés.

La transmission y est essentiellement hétérosexuelle et materno-foetale. Dans les mégapoles du monde occidental, les hommes ayant des relations avec des hommes (HSH) et les toxicomanes usant de la voie veineuse ont joué un rôle important dans l'initiation de l'épidémie. Partout, la prostitution sans protection est un facteur de risque. Ainsi l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud-Est, et l'Europe de l'Est prennent le chemin menant à une situation « de type africain ».

En France, l'épidémie est toujours très active. La prévalence de l'infection est estimée à 150 000 personnes avec 6600 nouvelles contaminations et 1 700 décès par an. Parmi elles, 111 500 étaient connues et prises en charge, 9 600 étaient diagnostiquées mais non prises en charge et 28 800 ignoraient leur séropositivité.

En 2014, les personnes de moins de 25 ans représentent 11% des découvertes de séropositivité, les HSH 42% et les hétérosexuels 56% avec une majorité de personnes nées à l'étranger.

Les personnes qui méconnaissent leur séropositivité sont à l'origine de 60% des nouvelles contaminations. De plus, malgré un nombre de dépistages élevé (5,3 millions de tests réalisés par an dont 7% réalisés dans le cadre d'une consultation de dépistage anonyme et gratuit), la moitié des personnes découvrent leur séropositivité VIH avec un nombre de lymphocytes CD4 inférieur au seuil de 350/mm³, c'est-à-dire à un stade où le déficit immunitaire est déjà important et 26% avec un nombre inférieur à 200/mm³. Ces diagnostics tardifs constituent donc une réelle perte de chance pour les individus, en raison du retard à la mise en route du traitement. Tout diagnostic de IST ou tout comportement à risque doit mener à la prescription du dépistage VIH ; et tout diagnostic d'infection par le VIH doit mener à la prescription d'un dépistage HBV et HCV, tant sont fréquentes les co-infections VIH+VHB ou VIH+VHC (10 et 20 % des infections VIH, respectivement), auquel il convient maintenant d'ajouter TPHA et VDRL, pour la syphilis.

Il est ainsi, nécessaire de renforcer les stratégies de dépistage, notamment par une proposition de dépistage élargie à la population générale et d'un dépistage répété et ciblé dans les populations les plus exposées. Le dépistage de l'infection à VIH a un intérêt individuel indiscutable comme l'amélioration de la santé et de l'espérance de vie mais aussi un intérêt collectif avec un impact probable sur la dynamique de l'épidémie car le traitement antirétroviral réduit nettement le risque de transmission au niveau individuel.

2.5. VIH-2

Les infections par VIH-2 représentent 2 % des découvertes de séropositivité en France. Le VIH-2 a pour particularité d'être à l'origine localisé à la partie Ouest de l'Afrique noire, d'avoir un potentiel épidémique moindre que le VIH-1 et d'évoluer plus lentement vers le SIDA. Il existe des réactions antigéniques croisées entre les 2 types de VIH, notamment pour la protéine de capsid, p24 pour le VIH-1 et p26 pour le VIH-2, mais pas pour les glycoprotéines d'enveloppe. Sa sensibilité aux antirétroviraux diffère de celle du VIH-1 (résistance aux INNTI et au T20, moindre sensibilité à certains inhibiteurs de protéase), d'où l'importance de ne pas les confondre.

2.6. Diagnostic virologique et suivi au laboratoire de l'infection à VIH

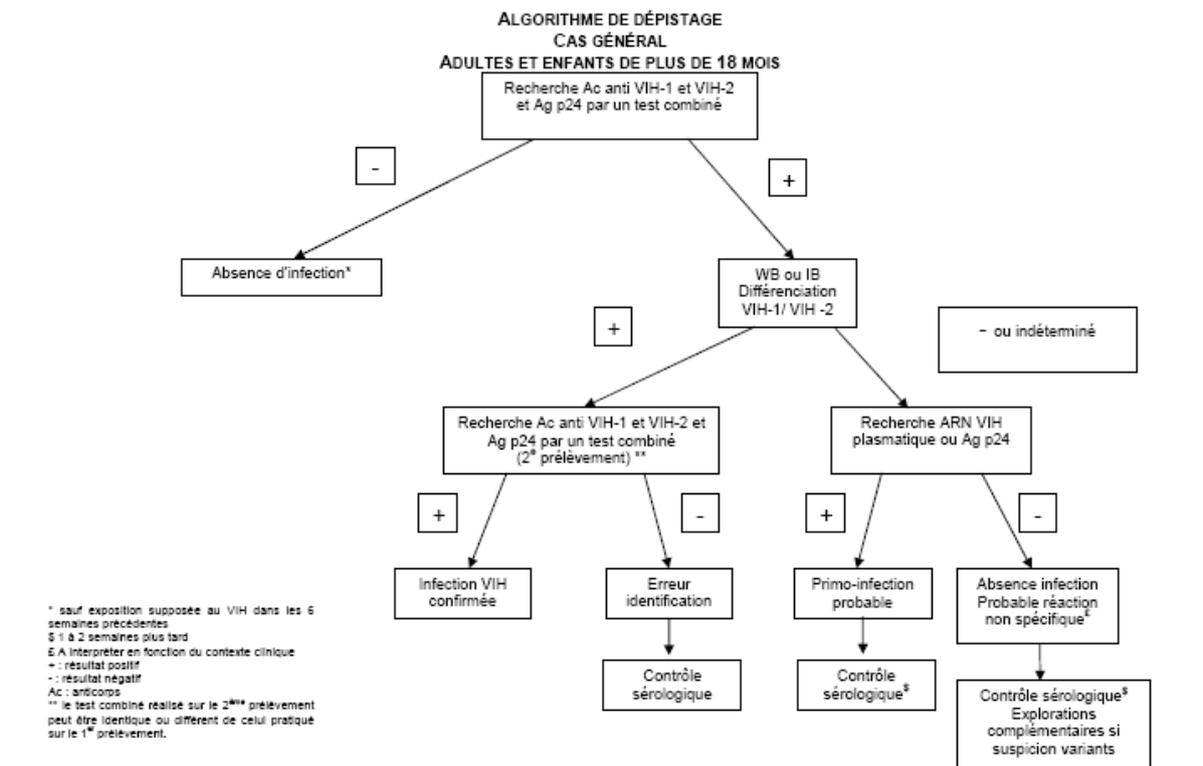
2.6.1. Diagnostic

2.6.1.1. Indications et principe

Le dépistage de l'infection est, dans notre pays, volontaire, proposé, prescrit par un médecin, généraliste, spécialiste, ou travaillant dans un CeGIDD (Centre Gratuit d'Information, de Dépistage et de Diagnostic). L'offre de dépistage s'est enrichie ces dernières années, en termes de lieux et d'outils (dépistage classique en laboratoire, dépistage anonyme et gratuit, dépistage communautaire par tests rapides d'orientation diagnostique, autotests), dans le but de diminuer le nombre de personnes qui ignorent leur infection par le VIH et la part des diagnostics tardifs. Le dépistage est obligatoire pour les dons du sang, d'organes de tissus ou de sperme. La confidentialité de l'examen est requise pour garder la coopération des sujets infectés, sans laquelle on ne saurait lutter efficacement contre une maladie sexuellement transmissible et mortelle.

Le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et 2) repose désormais sur un seul test immunologique mixte, combiné, à lecture objective permettant la détection des anticorps anti-VIH-1 et 2 et de l'antigène p24 du VIH-1 avec un seuil minimal de détection de l'antigène p24 du VIH-1 de deux unités internationales par millilitre (50 pg/mL). Ces tests sont communément appelés tests combinés de 4^e génération.

En cas de résultat positif, une analyse de confirmation par Western blot/Immunoblot VIH-1 est réalisée à l'initiative du biologiste médical sur le même échantillon sanguin. Ces tests très sensibles peuvent présenter un défaut de spécificité (0,5% de faux positifs dans la population générale). La présence des anticorps anti-VIH-1 et 2 ou de l'antigène p24 du VIH-1 chez un individu n'est validée qu'après confirmation du diagnostic biologique sur un échantillon sanguin issu d'un second prélèvement pour parer à toute erreur d'étiquetage sur le premier prélèvement, compte tenu de la gravité du diagnostic. Il est nécessaire à cette étape de différencier une infection à VIH-1 ou à VIH-2.



2.6.1.2. Dépistage par test rapide d'orientation diagnostique (TROD)

Ces tests unitaires dits rapides peuvent détecter les anticorps anti-VIH 1 et 2 sur sang total, sérum ou plasma. Ces tests sont facilement réalisables sans appareillage, avec néanmoins une lecture subjective du résultat.

Le recours aux tests de dépistage rapide du VIH peut se révéler particulièrement adapté dans quatre circonstances d'urgence nécessitant qu'un diagnostic puisse être rapidement obtenu :

- Accident professionnel d'exposition au sang, pour la détermination du statut sérologique du sujet source afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un traitement antirétroviral préventif ;
- Accident d'exposition sexuelle, pour la détermination du statut sérologique des deux partenaires afin d'éclairer rapidement la décision de prescription d'un traitement antirétroviral préventif ;
- Accouchement chez les femmes enceintes dont le statut sérologique par rapport au VIH n'est pas connu ou chez les femmes enceintes ayant eu une exposition supposée au VIH depuis la réalisation du dernier test de dépistage au cours de la grossesse afin de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique immédiate adaptée et de réduire le risque de transmission mère-enfant ;
- Urgence diagnostique devant la survenue d'une pathologie aiguë évocatrice du stade SIDA.

Ces tests peuvent être aussi utilisés par des professionnels de santé sur leurs lieux d'exercice ou par des associations. La contribution des TROD réalisés par des associations, marginale en nombre (4000 en 2011, 31700 en 2012), se caractérise par une plus forte proportion de sérologies positives : 10,5/1000, contre 3,5/1000 en CDAG et 2/1000 au niveau national.

Toutefois, ces tests n'offrent pas le même niveau de sensibilité que les tests Elisa combinés au cours de la primo-infection. Ils ne sont donc pas recommandés en cas de suspicion d'infection récente (datant de moins de 3 mois) car ils risquent d'être négatifs et donc de retarder voire d'exclure le diagnostic d'infection à VIH.

La possibilité de réaliser seul un test chez soi par un autotest de dépistage du VIH est autorisée officiellement et disponible en pharmacie depuis septembre 2015. Ce moyen supplémentaire devrait permettre de dépister un plus grand nombre de séropositifs qui cherchent la discrétion et la simplicité ou jugent les autres modalités trop contraignantes. En cas de résultat positif, la confirmation par un test de dépistage combinée puis par Western blot reste indispensable pour affirmer le diagnostic.

2.6.1.3. Confirmation par Western blot

Le Western blot est composé des principaux antigènes viraux séparés les uns des autres par électrophorèse et disposés en bande sur une languette de nitrocellulose. Le Western blot est considéré comme positif quand le sérum du sujet contient des anticorps rendant visibles au moins deux bandes d'enveloppe parmi les suivantes (gp160, 120 ou 41), et une autre bande correspondant à une réactivité gag (p55, p24, p18) ou à une réactivité pol (p68, p52, p34). Le profil gp160 plus p24 évoque le plus souvent, le début d'une séroconversion. Un Western blot douteux ou dit « indéterminé », comportant des anticorps anti-p24 isolés par exemple, oblige à un nouveau Western blot 1 à 2 semaines plus tard avec éventuellement un Western blot VIH-2 car cette situation peut correspondre à 3 éventualités : un début de séroconversion qui se complètera en 3 semaines, une positivité en VIH-2, ou le plus souvent une réaction non spécifique (non liée au VIH). Il existe d'autres critères d'interprétation du Western blot comme celui de l'OMS, qui considère une positivité à partir d'au moins deux bandes d'enveloppe.

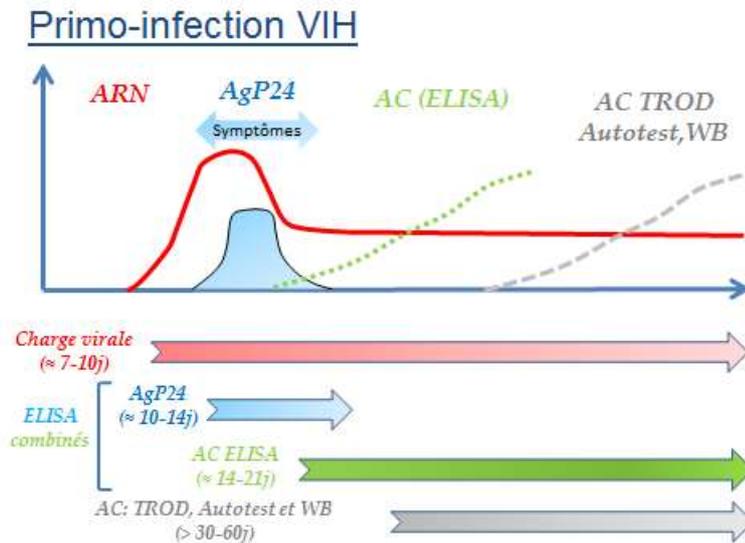
2.6.1.4. Détection de l'antigénémie p24

Elle se fait en ELISA. Son intérêt actuel est le diagnostic d'une primo-infection avant la séroconversion. Celui-ci est détectable environ 15 jours après le contage alors que les anticorps sont présents seulement 22 à 26 jours après.

L'antigénémie p24 doit être prescrite à chaque fois que le dépistage est faiblement positif ou qu'on suspecte une infection récente et en l'absence de charge virale disponible rapidement.

2.6.1.5. Détection de l'ARN viral par PCR (ou charge virale VIH)

Plus sensible que la détection de l'antigénémie p24, elle remplace celle-ci, notamment en cas de suspicion de primo-infection. L'ARN viral est détectable dès 7 à 10 jours après le contage.



2.6.2. Suivi virologique

2.6.2.1. Détection et quantification virale par PCR.

La PCR ARN sur le plasma (à la recherche du génome viral) comporte une étape initiale de rétrotranscription et l'on parle donc de RT-PCR. Elle peut être qualitative ou quantitative. Il existe des substituts à la PCR ARN quantitative, appelés technique des ADN branchés, NASBA (*nucleic-acid sequence based amplification*) et LCR (*ligase chain reaction*), qui permettent aussi une quantification de l'ARN génomique. La PCR ADN recherche de l'ADN proviral intégré et non intégré dans les PBMC du patient. Toutes ces techniques présentent des risques de faux négatifs mais aussi de faux positifs en raison des contaminations possibles, contrepartie de leur sensibilité : les PCR multiplient par un facteur d'un million le nombre de copies d'ADN ou d'ARN contenues dans le prélèvement.

Ces techniques ont récemment évolué vers des techniques de PCR en temps réel sur des automates fermés, réduisant le risque de faux positifs. Elles permettent de déterminer la "charge virale", c'est-à-dire le nombre de copies d'ARN viral par ml de plasma. Plus ce nombre est élevé, plus l'infection évolue rapidement vers le SIDA. Désormais, une détermination de la charge du plasma en ARN viral est proposée en pratique médicale courante de façon systématique (en France du moins) chez les sujets sous traitement antirétroviral pour suivre l'efficacité du traitement.

Les tests commerciaux largement utilisés pour mesurer la charge virale permettent uniquement de quantifier le VIH-1. Le recours à des laboratoires spécialisés est nécessaire pour détecter et quantifier la charge virale du VIH-2.

2.6.2.2. Test de résistance génotypique

La réalisation d'un test de résistance génotypique est proposée lors de la découverte de la séropositivité ou avant l'initiation du traitement avec l'identification du sous-type du VIH-1 pour rechercher une résistance transmise. En France, la prévalence de la résistance transmise à au moins un antirétroviral est stable, à 10%.

Le test de résistance génotypique est aussi recommandé en cas d'échec du traitement (charge virale restant ou redevenant élevée malgré une bonne observance du traitement par le patient) par séquençage des gènes impliqués (transcriptase inverse, protéase, intégrase, gp41) à la recherche de mutations de résistance. Le séquençage de la boucle V3 de la gp120 permet de déterminer le tropisme viral. La caractérisation phénotypique par calcul de la concentration inhibitrice 50% de l'antiviral testé (CI₅₀) n'est plus pratiquée en routine car fastidieuse et très coûteuse.

2.6.2.3. Isolement du virus en culture cellulaire

Il doit être effectué dans un laboratoire de sécurité P3 à accès contrôlé. Le virus est recherché soit à partir du plasma, soit à partir des cellules mononucléées sanguines (PBMC pour *peripheral blood mononuclear cells*). On inocule ces prélèvements à des PBMC de donneurs sains préalablement stimulés par la phytohémagglutinine (PHA) et cultivés en suspension. La multiplication du virus dans cette culture est détectée par l'apparition dans le surnageant de l'antigène p24 ou plus universellement par l'apparition d'une activité de transcriptase inverse. Les principales indications de l'isolement en culture de PBMC sont aujourd'hui très restreintes : cas d'infection atypique; isolement de la souche virale dans le cadre de protocole de recherche.

2.6.3. Indications des examens virologiques dans certains cas particuliers

2.6.3.1. Sélection des donneurs de sang

C'est la même démarche de dépistage que celle précédemment décrite. Un dépistage clinique des donneurs à risque est effectué auparavant par un entretien médical approfondi, aussi important que le test lui-même. D'autre part, la recherche dans tous les dons du sang, du génome du VIH sur des pools de prélèvements est obligatoire en France depuis 01/07/2001. On peut en rapprocher le dépistage de l'infection à VIH chez les personnes donneuses de tissus, de sperme, de lait, d'organe.

2.6.3.2. Dépistage de l'infection du nouveau-né

La détection d'anticorps anti-VIH est sans valeur en raison de la transmission passive des anticorps maternels chez l'enfant. Le diagnostic repose sur la recherche du virus par PCR ADN dans les PBMC ou RT-PCR ARN dans le plasma dont la sensibilité est identique à celle de l'ADN. Elle est effectuée à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois d'âge de l'enfant. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après 2 PCR négatives dont l'une est pratiquée au moins 1 mois après l'arrêt du traitement préventif. Pour affirmer qu'un enfant est infecté, il faut 2 prélèvements positifs.

En cas d'allaitement maternel, il est nécessaire de poursuivre la recherche du virus dans les 3 mois qui suivent l'arrêt de l'allaitement.

Une sérologie à 18-24 mois reste justifiée pour identifier les très rares cas de contamination post-natale, notamment par allaitement méconnu.

2.6.3.3. Accident d'exposition à du sang ou à un autre liquide biologique infecté (d'origine professionnelle (AES) ou d'origine sexuelle

Il faut rechercher la présence d'anticorps anti-VIH-1 et 2, de toute urgence, chez la personne source pour décider d'un traitement antirétroviral chez la personne accidentée. Ce test doit être fait le plus rapidement possible pour instaurer un éventuel traitement au mieux dans les 4 heures suivant l'exposition et jusqu'à 48 heures. Dans certaines situations, il faudra recourir à un test rapide d'orientation diagnostique.

Compte-tenu de la performance des techniques actuellement disponibles sur le marché européen, un résultat négatif du test de dépistage combiné 6 semaines après l'exposition supposée pourra être considéré comme signant l'absence d'infection par le VIH.

En cas de traitement prophylactique post-exposition d'une durée d'un mois, le délai reste de 3 mois après l'arrêt du traitement.

Ainsi, en cas de traitement de l'AES par une trithérapie pendant 1 mois, le suivi est décalé d'autant et par conséquent, la recherche des anticorps s'effectue après 2 mois et 4 mois par rapport à l'exposition et après 2 mois pour la recherche de l'antigène p24.

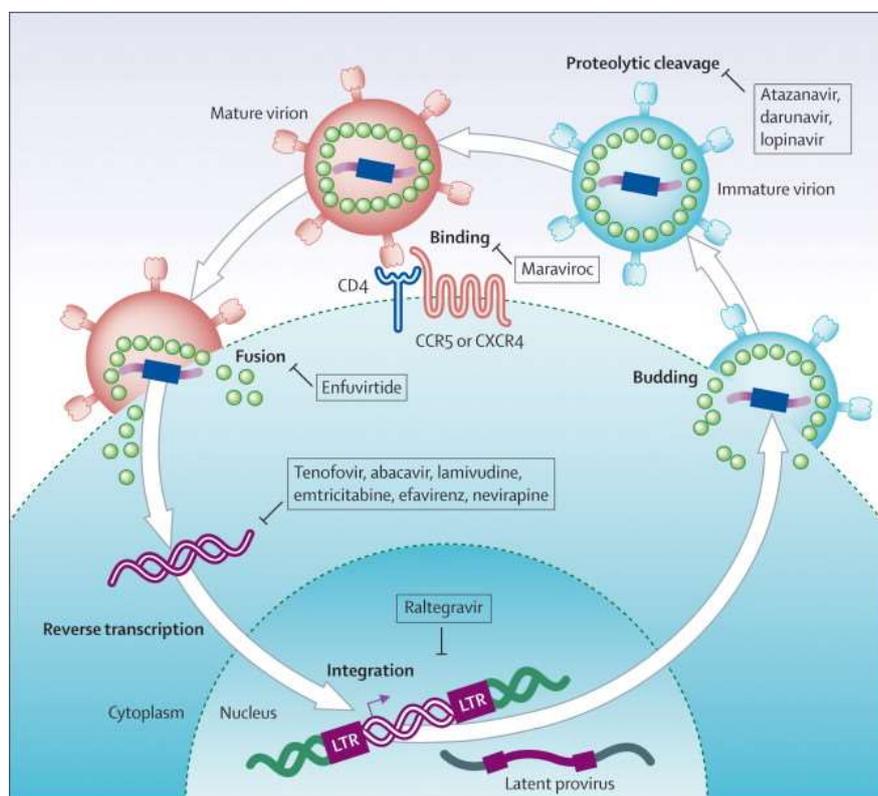
2.6.3.4. Pays en développement / dépistage communautaire

Dans les pays en développement, où un automate ELISA peut être considéré comme d'entretien trop complexe et trop coûteux, on utilise pour détecter les anticorps VIH des tests rapides plus simples d'exécution. Si le test est négatif, le patient est considéré comme non infecté. Si le test est positif, le patient doit être prélevé de nouveau et testé par un test différent du premier. Le coût du suivi immuno-virologique (taux de lymphocytes CD4+ et charge virale) reste encore trop élevé et est un frein majeur à la bonne prise en charge thérapeutique.

2.7. Thérapeutique antirétrovirale

Cinq classes d'antirétroviraux se répartissent sur les quatre cibles que sont la transcriptase inverse, la protéase, l'enveloppe et l'intégrase :

- les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI ou NRTI, pour *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI ou NNRTI pour *non nucleoside reverse transcriptase inhibitors*),
- les inhibiteurs d'intégrase (IN),
- les inhibiteurs de la protéase (antiprotéases, IP ou PI, pour *protease inhibitors*),
- les inhibiteurs d'entrée de deux sortes : les inhibiteurs de la fusion, ciblés sur la gp41, comme le T-20 ou enfuvirtide (se fixant sur la gp41, ils en empêchent le repliement), et les antagonistes des corécepteurs, avec notamment ceux agissant au niveau du CCR5



Plus de 20 antirétroviraux dans six classes médicamenteuses sont actuellement disponibles :

Inhibiteurs d'entrée : T-20, anti-CCR5 (Maraviroc)

Inhibiteurs de la RT :

- **Nucléosidiques** : Zidovudine, Stavudine, Lamivudine, Emtricitabine, Didanosine, Abacavir

- **Nucléotidiques** : Ténofovir

- **Non nucléosidiques** : Névirapine, Efavirenz, Etravine, Rilpivirine

Inhibiteurs de l'intégrase : Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir

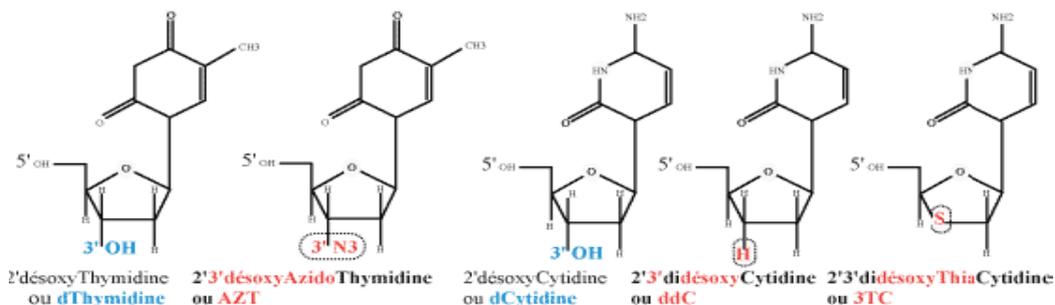
Inhibiteurs de la protéase : Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Lopinavir, Fos-Amprenavir, Atazanavir, Tipranavir, Darunavir

Aujourd'hui, le traitement du VIH s'est considérablement simplifié par la disponibilité de plusieurs associations fixes comprenant 3 ARV sous une forme combinée en un seul comprimé par jour.

2.7.1. Zidovudine

Le premier antirétroviral a été l'azidothymidine (AZT) ou zidovudine. C'est un 2'-3' didésoxynucléoside dont la forme triphosphate (AZT-TP), obtenue *in vivo* par l'action de kinases cellulaires, interagit avec la transcriptase inverse (TI ou RT). Il en résulte, ou bien une inhibition de cette enzyme, ou bien une incorporation de l'AZT avec arrêt de la chaîne d'élongation au niveau de l'ADN viral naissant. En effet, l'AZT, en tant que didésoxynucléoside, manque de radical 3'OH pour accrocher de nouveaux nucléotides.

Trois exemples d'analogues de nucléosides antirétroviraux



Dépourvus du 3'OH des nucléosides naturels, ces analogues de nucléosides antirétroviraux sont "manchots"

Cours IV - illustration 5/8

Un succès marquant de l'AZT a été la réduction de deux tiers de la contamination materno-foetale, par un traitement *pre-*, *per-* et *post-partum* (de 20% à 5%).

Des résistances à l'AZT sont sélectionnées. On les définit sur un plan théorique par une augmentation des concentrations inhibitrices 50% ou 90%. Elles sont liées à des mutations présentes sur la transcriptase inverse elle-même, comme la mutation au niveau de l'acide aminé 215.

2.7.2. Autres 2'-3' didésoxynucléosides anti-VIH

D'autres 2'-3' didésoxynucléosides anti-VIH ont été utilisés : la ddI pour 2'-3' didésoxyinosine, la d4T pour didéhydro-désoxythymidine, la 3TC pour 2'-3' didésoxythiacytidine, la FTC, voisine de la précédente, et l'abacavir.

Leur cytotoxicité est différente : mitochondriale pour les premiers comme l'AZT, ddI et d4T, cutanée pour l'ABC et rénale pour le TDF.

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour) : ténofovir disoproxilfumarate/emtricitabine et abacavir/lamivudine.

2.7.3. Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)

Sur la transcriptase inverse peuvent agir aussi des inhibiteurs non nucléosidiques.

Ils sont ciblés très précisément sur une petite poche hydrophobe située au-dessous du site catalytique de la transcriptase inverse du VIH-1, à la jonction du "pouce et des autres doigts". Leur inclusion dans cette poche fait perdre à la TI sa mobilité, indispensable à son fonctionnement car la « main » doit alternativement s'ouvrir et se refermer pour admettre les nucléotides et expulser les radicaux pyrophosphates. Ces inhibiteurs ne sont pas efficaces sur le VIH-2, naturellement résistant à cette classe.

Une seule mutation à ce niveau peut entraîner une résistance à haut niveau et une résistance croisée pour toute la classe des INNTI, (névirapine, efavirenz, rilpivirine). On parle donc d'une barrière génétique basse des INNTI. Ils doivent être impérativement utilisés en association. L'étravirine présente une barrière génétique plus élevée.

2.7.4. Inhibiteurs d'intégrase

L'intégration dans le génome de la cellule hôte comporte 3 étapes : une première dite de «3'-processing » puis la formation du complexe de pré-intégration, suivie de l'étape de transfert de brin. Les inhibiteurs disponibles actuellement empêchent le transfert de brin. L'ADN non intégré est ensuite dégradé. Cette nouvelle classe thérapeutique présente une puissance virologique très importante avec une décroissance initiale de la charge virale plus rapide qu'avec les autres classes d'ARV. Pour les inhibiteurs de première génération (Raltégravir et Elvitégravir), la barrière génétique est faible avec une résistance croisée importante. Le dolutégravir, nouvel inhibiteur d'intégrase présente une barrière génétique plus élevée.

2.7.5. Inhibiteurs de protéase

Une autre famille d'inhibiteurs a pour cible la protéase, donc une cible située, non pas au début du cycle du virus comme pour les INTI ou les INNTI, mais en fin du cycle, lors de la maturation de la particule virale. Il en résulte la production de particules virales non infectieuses.

Ces molécules ont toutes été découvertes, non par criblage (*screening*), mais par modelage moléculaire sur le site actif de la protéase. Ainsi, étroitement adaptées à leur cible, elles agissent elles aussi à doses nanomolaires. Pour les IP de seconde génération, la barrière génétique à la résistance est plus élevée : celle-ci n'apparaît généralement qu'après accumulation d'un nombre élevé de mutations de résistance.

Les premiers IP entraînaient des effets secondaires gênants, notamment digestifs et métaboliques (lipohypertrophie, hyperlipidémie, diabète). Ils donnent des interactions avec nombre de médicaments, positives ou négatives selon les cas. Une interaction positive est apparue intéressante : de faibles doses de ritonavir renforcent (*boost* en anglais) la concentration sanguine (l'aire sous courbe) des autres IP, et leur sont donc quasi systématiquement associées ; on parle d'IP/r.

2.7.6. Inhibiteur de fusion

Le T-20, utilisable seulement par voie sous-cutanée, est réservé aux personnes infectées par une souche de VIH-1 multirésistante.

2.7.7. Inhibiteurs de CCR5

Les inhibiteurs d'entrée du virus fonctionnant comme "antagonistes des corécepteurs" : ce sont des substances synthétiques qui miment les chimiokines dont CCR5 et CXCR4 sont les récepteurs, de sorte qu'ils entrent en concurrence avec le VIH en empêchant son accès à ces corécepteurs. Le maraviroc est le premier antagoniste du co-récepteur CCR5, mis sur le marché. La détermination d'un tropisme viral R5 est recommandée avant l'administration d'un inhibiteur du CCR5 pour s'assurer de l'efficacité potentielle de cet antirétroviral.

2.7.8. Modalités du traitement anti-rétroviral

Notion essentielle : quelle que soit sa modalité, le traitement antiviral ne fait rien sur l'ADN proviral intégré dans le génome cellulaire, qui persiste tant que vit la cellule. Les réservoirs de VIH sont constitués de cellules T CD4 infectées latentes présentes dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes infectées ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme. Ainsi, le traitement n'a, qu'une action suspensive : en cas d'arrêt du traitement, le rebond virologique survient inévitablement, en dehors de cas très particuliers.

L'objectif du traitement est de rendre la charge virale plasmatique indétectable (<20 copies/mL) et d'atteindre un nombre de CD4 >500/mm³ par une association de trois antirétroviraux, pour éviter l'apparition de résistances. Plusieurs trithérapies d'efficacité équivalente sont préconisées dans le cas général : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IN. Grâce à *des recherches constantes*, les traitements antirétroviraux se sont considérablement améliorés en tolérance et se sont aussi simplifiés dans leur administration avec l'accès à des combinaisons fixes, dans un seul comprimé.

Selon le dernier rapport du groupe d'experts du Ministère chargé de la Santé (Rapport Morlat), il est recommandé d'instaurer un traitement anti-rétroviral chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est > 500 /mm³. L'initiation précoce du traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 est associée à un bénéfice individuel en termes de diminution de la mortalité ou de progression vers le Sida, de réduction des comorbidités associées à l'infection mais aussi à un bénéfice collectif en termes de réduction du risque de transmission du VIH.

On a comparé l'évolution de l'infection vers le SIDA à un train fou roulant vers un précipice, la distance au précipice étant proportionnelle au taux de lymphocytes CD4+, et la vitesse du train proportionnelle à la charge virale. Ainsi, pour espérer faire remonter le taux des lymphocytes CD4+, on attend du traitement une diminution de la charge virale d'au moins 2 log après un mois de traitement et l'indétectabilité (< 20 copies/ml) de cette charge virale au bout de 6 mois.

Chez les patients en succès virologique (CV inférieure au seuil de quantification), que ce soit après une première ligne d'ARV, ou un traitement de relais, une optimisation thérapeutique peut être proposée dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique. Plusieurs modalités sont possibles.

En cas d'échec, il faut chercher à atteindre et maintenir une charge virale plasmatique <20 copies/ml, quelle que soit la situation. Le schéma thérapeutique de relai doit comporter si possible trois médicaments actifs. Les échecs sont dus avant tout à des défauts d'observance (d'où l'importance de la consultation initiale d'explication du traitement et du suivi de son acceptation), et à la sélection de souches résistantes au traitement, les deux phénomènes étant très souvent liés. La détection des mutations de résistance repose sur le séquençage des gènes correspondant aux cibles de la chimiothérapie antirétrovirale actuelle : l'enveloppe virale, la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. On détecte les mutations qui rendent inefficace tel ou tel antiviral, ce qui aide à choisir le meilleur traitement alternatif (voir le site <http://www.hivfrenchresistance.org>).

Dans le cadre de la primo-infection, il faut instaurer le plus rapidement possible une trithérapie comportant préférentiellement un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur d'intégrase, indépendamment de la situation clinique et du taux de lymphocytes CD4. Plusieurs arguments plaident pour instaurer rapidement un traitement à ce stade même s'il n'est pas symptomatique : des arguments virologiques montrent que ce traitement diminue la dissémination virale très précoce et ainsi la taille du réservoir viral. Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas peut constituer une approche pour viser la rémission ; des arguments immunologiques montrent qu'en l'absence de traitement, la persistance de la réplication virale conduit à une activation chronique délétère pour le système immunitaire et pour d'autres organes ; et enfin des arguments épidémiologiques, dans la mesure où un traitement précoce permet de réduire aussi la charge virale au niveau du tractus génital et donc de diminuer la transmission.

Différentes stratégies d'éradication virale sont actuellement envisagées, comme l'activation des cellules latentes infectées combinée à un traitement antirétroviral puissant.

Enfin, chez la femme enceinte et le nouveau-né, on a amélioré la prévention de la transmission materno-fœtale (TMF) en remplaçant la monothérapie à l'AZT par une trithérapie. Ce traitement antirétroviral est systématique, quels que soient le taux de lymphocytes CD4+ et la charge virale. Si la femme est déjà sous traitement, celui-ci est poursuivi ou modifié en cas de traitement non recommandé pendant la grossesse (comme l'efavirenz).

Si, la grossesse est l'occasion de découvrir la séropositivité, le traitement est commencé d'emblée si l'état de la mère le nécessite, sinon à partir de 14 semaines d'aménorrhée et au plus tard à 24 semaines. Le risque de TMF du VIH-1 est de 0,7% lorsque la charge virale maternelle est inférieure à 50 copies/mL et de 0,2% lorsqu'en plus le traitement a été initié avant la grossesse. Une perfusion IV d'AZT est mise en route dès le début du travail. Celle-ci peut être discutée en cas de charge virale indétectable pendant toute la grossesse. L'enfant reçoit de l'AZT par voie orale pendant 4 semaines.

Un renforcement de ce traitement peut être proposé si la mère n'a pas reçu de traitement pendant sa grossesse ou si la charge virale est >1000 cp/ml à l'accouchement. Ainsi, en France, il naît moins de 20 enfants infectés par an (1000 par jour dans le monde).

Quant à la césarienne "à froid" (c.a.d. hors indication obstétricale et avant la rupture des membranes) visant à éviter la transmission du virus à l'enfant lors des contractions utérines et lors du passage dans la filière génitale, elle doit être envisagée en cas d'échec du traitement antirétroviral (> 50 copies/mL à 36 SA). En France, l'allaitement maternel pour les femmes infectées est strictement contre-indiqué. En Afrique, le risque de transmission par l'allaitement maternel doit être prévenu par un traitement antirétroviral chez la mère ou bien chez l'enfant pendant toute la durée de l'allaitement.

Par la réduction des coûts des anti-rétroviraux et l'introduction des génériques, l'accès aux antirétroviraux a été rendu possible dans les pays du sud même si le taux de couverture reste insuffisant. Au premier semestre 2015, plus de 15,8 millions de personnes vivant avec le VIH étaient sous traitement antirétroviral au niveau mondial. Les nouvelles recommandations de l'OMS concernant le VIH appellent à un traitement plus précoce de la maladie, dès que le taux de CD4 devient inférieur à 500 cellules/mm³. On estime à 26 millions, le nombre de personnes ayant besoin de suivre un traitement contre le VIH. En cas d'échec, la disponibilité des ARV de 2^e ligne reste cruciale pour éviter la survenue de virus résistants.

Dans les pays à faibles ressources, on a pu démontrer la réduction de moitié de la transmission mère-enfant par une dose unique de névirapine à la mère durant le travail et au nouveau-né. Cependant, cette stratégie sélectionne inévitablement des mutants résistants à la névirapine. Les nouvelles recommandations de l'OMS préconisent la mise au traitement par une association de toutes les femmes quel que soit le nombre de CD4 et de le poursuivre jusqu'à la fin de l'allaitement.

2.8. Prévention

En France, les stratégies usuelles de prévention n'ont pas permis de réduire l'incidence de l'infection par le VIH excepté pour la lutte contre la toxicomanie et le partage de seringues.

Il est aujourd'hui recommandé d'effectuer une prévention combinée en associant les méthodes de préventions comportementales, l'élargissement des indications du dépistage avec un ciblage des populations à risque, le traitement post-exposition (PEP) et aussi la mise au traitement antirétroviral dès le dépistage afin de réduire la transmission du VIH (TASP : Treatment as Prevention, avec une réduction du risque de 92%). D'autres approches comme le traitement-préexposition (PREP) à base de deux INTI (TDF/FTC) ont récemment démontré leur efficacité (86%) chez les HSH très exposés au VIH. Dans les pays du Sud, les stratégies comme les microbicides et la circoncision ont démontré aussi leur intérêt. En revanche, le développement du vaccin est jusqu'à présent un échec.

POINTS A RETENIR

L'infection à VIH entraîne un déficit immunitaire grave appelé SIDA avec survenue d'infections opportunistes et de cancers.

Le VIH est un rétrovirus du genre lentivirus, enveloppé, avec une capsidie contenant un génome ARN et 3 enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Ces trois enzymes sont les principales cibles des traitements antirétroviraux, car elles sont spécifiques aux rétrovirus.

Le VIH présente une forte variabilité génétique. On distingue deux types de VIH : le VIH-1 et le VIH-2, avec pour chaque type, des sous-types et des recombinants. La variabilité existe et évolue chez un même patient à l'origine des « quasi-espèces virales ». Cette diversité est un obstacle majeur à la mise au point d'un vaccin. Elle a aussi des conséquences dans le diagnostic, la transmission du VIH et sa pathogénicité.

Les voies de transmission du VIH sont les « les 3S » (sang, sexe et seringue) avec la transmission mère-enfant.

Le dépistage chez l'adulte repose sur la sérologie avec un seul test combiné Ag/Ac. Le diagnostic doit être confirmé par un Western blot et sur un second prélèvement. Le diagnostic de la primo-infection ou de l'infection chez l'enfant nécessite la détection directe du virus par PCR.

Le suivi des patients infectés et traités repose sur la charge virale, marqueur de la réplication virale. La mise en évidence de mutations de résistance est recommandée avant la mise sous traitement et en cas d'échec virologique pour adapter le traitement ultérieur antirétroviral.

Sans éradication possible, le traitement de l'infection repose sur une trithérapie d'antirétroviraux, instaurée précocement quel que soit le stade, le taux de CD4 et le niveau de la charge virale en raison des bénéfices sur la morbi-mortalité et sur le risque de transmission du VIH. En l'absence actuelle de vaccin, plusieurs stratégies de prévention existent et ont fait preuve de leur efficacité.

3. HTLV

Découvert simultanément par l'équipe de R. GALLO et celle d'Y. HINUMA, l'HTLV-1 est un rétrovirus oncogène humain. Il a un tropisme pour les lymphocytes T et est impliqué dans certaines leucémies lymphoïdes et lymphomes à cellules T matures de l'adulte. Il est également responsable de la paraparésie spastique tropicale qui a des similarités cliniques avec la sclérose en plaques.

Ces manifestations graves ne sont pas une complication inéluctable de l'infection à HTLV-1 (1 à 5 % des cas seulement parmi les 20 millions de sujets infectés par HTLV-1 dans le monde). Celle-ci sévit de façon endémique en Afrique intertropicale. Du fait du commerce maritime et de l'esclavage, elle s'est établie également dans le bassin des Caraïbes comme dans les provinces méridionales du Japon. Sa prévalence dans les Caraïbes est de 2% (de l'ordre de 0,05% en métropole). Le HTLV-2 est beaucoup moins fréquent et concerne surtout les usagers de drogue partageant leur seringue ; son pouvoir pathogène chez l'homme n'est pas établi.

Inoculé à des PBMC de donneurs sains *in vitro*, le HTLV-1 n'entraîne, au contraire du VIH, aucun ECP. Il donne une prolifération des lymphocytes T CD4+ qui ont intégré l'ADN proviral et produisent des antigènes viraux. L'HTLV-1, bien qu'inducteur de cancer, ne porte aucun oncogène. Le mécanisme des leucémies et lymphomes fait intervenir la protéine virale TAX, transactivateur équivalent de la protéine TAT du VIH. Elle stimule la production d'interleukine 2 (IL2) ainsi que l'expression sur les lymphocytes T CD4+ du récepteur à l'IL2. Cette stimulation autocrine des lymphocytes T CD4+ aboutit, dans une minorité de cas seulement, à l'apparition du clone malin responsable de la leucémie ou du lymphome T.

Bien que la transcriptase inverse de l'HTLV-1 soit par nature aussi infidèle que celle du VIH-1, la variabilité du HTLV-1 est très réduite (1 à 4% de différence nucléotidique entre les souches d'HTLV-1 contre 30% pour les souches de VIH-1). C'est dû au fait que la transmission de l'HTLV-1 et son maintien dans la population se font essentiellement par les cellules ayant intégré l'ADN, qui se multiplient par mitose, et non par les particules virales extracellulaires issues d'une réplication virale.

Dans les conditions naturelles, le HTLV-1 est transmis, comme le VIH, par voie materno-fœtale et par l'allaitement, ainsi que par les rapports sexuels, la transfusion sanguine (uniquement par les produits cellulaires) et le partage de seringues ("les 3 S"). La transmission par le lait semble le principal vecteur. Une réduction de la prévalence apparaît donc possible.

En ce qui concerne le diagnostic, le criblage par ELISA est devenu systématique chez les candidats au don du sang, de sperme ou d'organe. Il est nécessaire de confirmer tout ELISA positif par un Western blot, en s'efforçant de faire la différence entre 1 et 2. Les critères de positivité du Western blot sont la présence à la fois d'anticorps dirigés vers l'enveloppe (anti-gp62/68 ou -gp46 ou -gp21, respectivement précurseur, protéine de surface et protéine transmembranaire) et vers les structures internes (anti-p24 ou -p19, respectivement core et matrice). La lecture du Western blot HTLV n'est pas toujours évidente de sorte que l'on peut être amené à pratiquer une PCR directement sur les PBMC du patient.

POINTS A RETENIR

- L'HTLV-1 est un rétrovirus mitogène T, oncogène et neuropathogène
- Il est pathogène chez seulement un faible pourcentage des personnes infectées
- Sa répartition géographique particulière
- Son mode de transmission par l'intermédiaire des cellules infectées, par les "3 S" et surtout avec le lait.

HERPESVIRUS : CARACTERES GENERAUX ET PHYSIOPATHOLOGIE ; ALPHAHERPESVIRINAE : HSV, VZV

1. CARACTERES GENERAUX DES *HERPESVIRIDAE*

1.1. Classification

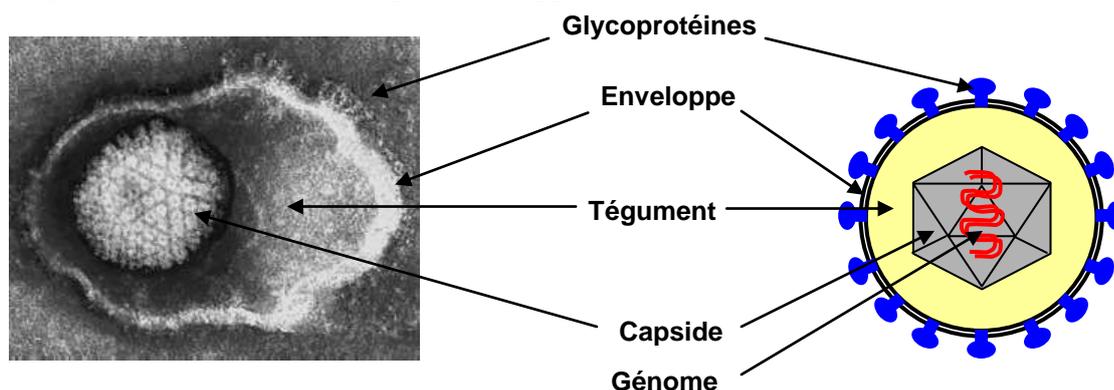
Au sein de la famille des *Herpesviridae*, les 9 herpèsvirus strictement humains sont répartis en 3 sous-familles selon certaines propriétés biologiques : durée du cycle de multiplication, tropisme cellulaire, manifestations cliniques associées à la primo-infection ou aux récurrences, pouvoir transformant.

Sous-familles	Genres	Espèces
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus varicelle-zona (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus humain (CMV)
		Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A)
	<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B)
<i>Gammapherpesvirinae</i>		Herpèsvirus humain 7 (HHV-7)
	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr (EBV)
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)

1.2. Structure des virions

La particule virale des herpèsvirus se compose de 4 éléments :

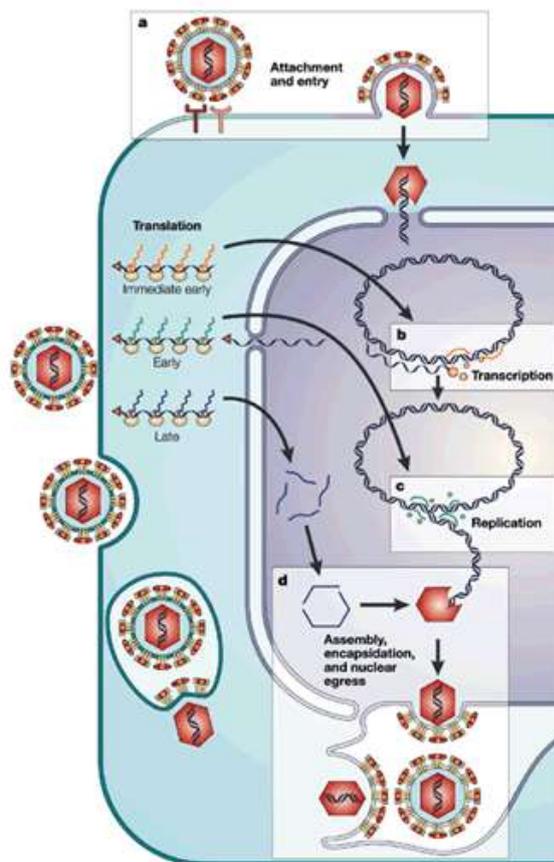
- Génome à ADN linéaire bicaténaire de poids moléculaire élevé (125 à 230 kilopaires de bases)
- Capside icosaédrique (162 capsomères)
- Enveloppe dérivée de membranes cellulaires et portant les glycoprotéines virales (spicules) : structure fragile, d'où une transmission interhumaine directe au cours de contacts rapprochés (oraux ou sexuels)
- Tégument (entre la capside et l'enveloppe) de structure fibrillaire, constitué de phosphoprotéines généralement très immunogènes (ex : pp65 du CMV)



1.3. Réplication virale à l'échelle cellulaire

La réplication des herpèsvirus s'effectue selon les étapes suivantes :

- Attachement de la particule virale à la surface de la cellule cible *via* l'interaction entre glycoprotéines virales et récepteurs cellulaires ; Fusion-lyse de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique (a)
- Libération de la nucléoprotéine (capside + génome) qui entre dans le noyau de la cellule
- Transcription de l'ADN viral avec expression des gènes viraux en trois phases successives (b) :
 - 1- Gènes très précoces : synthèse de protéines activatrices
 - 2- Gènes précoces : synthèse de protéines enzymatiques, en particulier les enzymes nécessaires à la réplication du génome viral comme l'ADN polymérase (cible de tous les antiviraux actifs sur les herpèsvirus)
 - 3- Gènes tardifs : synthèse des protéines structurales (capside, glycoprotéines d'enveloppe)
- Réplication de l'ADN : entre les phases précoce et tardive. Elle est assurée par l'ADN polymérase virale (c)
- Encapsidation de l'ADN viral dans le noyau (d)
- Libération des particules virales par bourgeonnement de la membrane nucléaire et acquisition de l'enveloppe définitive à partir de la membrane de l'appareil de Golgi modifiée par l'adjonction des glycoprotéines virales (d)



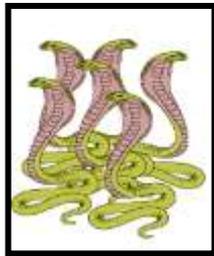
Nature Reviews | Drug Discovery

Coen and Schaffer, *Nat Rev Drug Discov*, 2003

L'effet cytopathique (ECP) des herpèsvirus, quand il existe (HSV, VZV, CMV), consiste en des modifications du noyau, avec présence d'inclusions nucléaires.

1.4. Physiopathologie

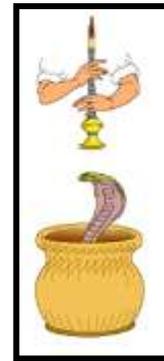
Après la primo-infection (qui survient généralement au cours de l'enfance), les herpèsvirus persistent toute la vie dans l'organisme de l'hôte : c'est la latence. Cette infection latente permet au virus d'échapper au système immunitaire et aux antiviraux. Ainsi, ces virus qu'on ne peut éradiquer deviennent, après la primo-infection, des constituants de notre organisme. A partir de cet état de latence, des réactivations sont possibles, à l'origine de réinfections endogènes appelées récurrences. Les récurrences sont l'occasion d'une excrétion virale, souvent asymptomatique, assurant la transmission virale et l'infection de nouveaux hôtes. La réactivation virale peut être consécutive à certains stimuli : fatigue, stress, rayonnement UV, immunodépression. D'un point de vue clinique, primo-infection et réactivations peuvent être asymptomatiques, ou s'accompagner de signes cliniques plus ou moins spécifiques de l'herpèsvirus impliqué. Par exemple, la varicelle correspond à la primo-infection par le VZV, et le zona, à la réactivation de ce virus. Enfin, l'EBV et le HHV-8 possèdent un pouvoir oncogène.



Primo-infection



Latence



Réactivation

1.5. Sites de latence

Les cellules constituant le siège de la latence virale diffèrent selon les virus. On distingue les herpèsvirus neurotropes (α -herpèsvirus) dont la latence se situe dans les neurones des ganglions sensitifs crâniens et/ou rachidiens, et les herpèsvirus leucotropes (β - et γ -herpèsvirus) dont la latence se situe dans les leucocytes. Lors de la latence, le génome viral (ADN) persiste dans le noyau cellulaire sous forme circularisée (= épisome) : il ne s'intègre pas au génome cellulaire. Son expression est alors limitée à quelques gènes dits de latence, les autres étant réduits au silence.

Virus	Siège de l'infection latente
HSV-1	Corps cellulaires des neurones du ganglion de Gasser (ganglion trigéminal)
HSV-2	Corps cellulaires des neurones des ganglions sacrés
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes
CMV	Monocytes-macrophages, cellules CD34 ⁺ de la moelle osseuse, cellules endothéliales
EBV	Lymphocytes B
HHV-6A HHV-6B	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales salivaires
HHV-7	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales salivaires
HHV-8	Lymphocytes B

Il est à signaler cependant que le génome des HHV-6A et HHV-6B est capable de s'intégrer dans les chromosomes cellulaires humains chez environ 1% des individus. Les conséquences potentielles de cette intégration chromosomique virale sont à ce jour méconnues.

1.6. Séroprévalence

Les herpèsvirus sont largement répandus dans la population générale. En France, les séroprévalences à l'âge adulte sont de l'ordre de :

α-herpèsvirus		β-herpèsvirus		γ-herpèsvirus	
HSV-1	70-80%	CMV	50-60%	EBV	> 90%
HSV-2	20-30%	HHV-6	> 90%	HHV-8	2-5%
VZV	> 90%	HHV-7	> 90%		

Séroprévalence du HHV-8 en Afrique : 30-50 %

1.7. Caractère opportuniste des herpèsvirus

Les herpèsvirus se propageant surtout directement de cellule à cellule, cellules NK et lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ont le rôle principal dans les défenses antivirales. Ces virus à grand génome et riches en protéines immunogènes seraient des cibles faciles pour nos défenses antivirales s'ils ne consacraient nombre de leurs gènes à contrer nos défenses, soit passivement par camouflage grâce aux gènes de latence, soit activement grâce à des homologues modifiés de protéines cellulaires produits grâce à des gènes pris aux cellules par piraterie génique : inhibition de la présentation des antigènes par le CMH et de la lyse des cellules infectées par les CTL. Une excellente illustration de ces mécanismes actifs d'échappement au système immunitaire est constituée par le CMV. Ainsi au cours d'une co-évolution sur des millions d'années, homme et *Herpesviridae* ont trouvé un équilibre leur évitant la destruction mutuelle, bon nombre d'infections virales étant asymptomatiques ou bénignes. Cependant cette situation est remise en question en cas d'immunodépression de l'hôte : greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, corticothérapie à fortes doses, chimiothérapie anticancéreuse, infection par le VIH. L'équilibre infection virale/réponse immune de l'hôte est alors rompu, et les manifestations cliniques opportunistes des infections à herpèsvirus peuvent être très graves.

Virus	Manifestations cliniques opportunistes graves chez les patients immunodéprimés
HSV	Herpès progressif, eczéma herpétisé
VZV	Varicelle maligne, zona progressif
CMV	Opportuniste majeur chez les patients greffés ou infectés par le VIH : encéphalite, rétinite, colite, hépatite
EBV	Lymphomes
HHV-6B	Encéphalite, hépatite, aplasie médullaire
HHV-8	Maladie de Kaposi, lymphome des séreuses

Remarques

- Le HHV-6A est exceptionnellement à l'origine d'infections opportunistes chez les patients immunodéprimés
- Hormis quelques cas d'exanthème subit chez le nourrisson, il n'existe pas de preuve formelle pour impliquer le HHV-7 dans une pathologie humaine chez la personne immunocompétente ou immunodéprimée.

2. VIRUS HERPES SIMPLEX DE TYPE 1 (HSV-1) ET DE TYPE 2 (HSV-2)

2.1 Généralités

Les HSV sont des virus dermo-neurotropes qui donnent, après la primo-infection, une infection latente dans le ganglion sensitif du territoire cutané-muqueux de la primo-infection : ganglion de Gasser après primo-infection orale par le HSV-1, et ganglions sacrés après primo-infection génitale par le HSV-2. A partir de ces sites d'infection latente peuvent survenir des réactivations conduisant à des poussées d'herpès récurrent ou à des excrétions asymptomatiques de virus dans la salive ou les sécrétions génitales. Cela assure la dissémination de l'infection aux personnes réceptives. A côté des manifestations cutané-muqueuses localisées banales de l'herpès oral et de l'herpès génital, on observe dans certaines conditions des infections plus graves, voire mortelles, où l'usage de l'aciclovir a un intérêt vital.

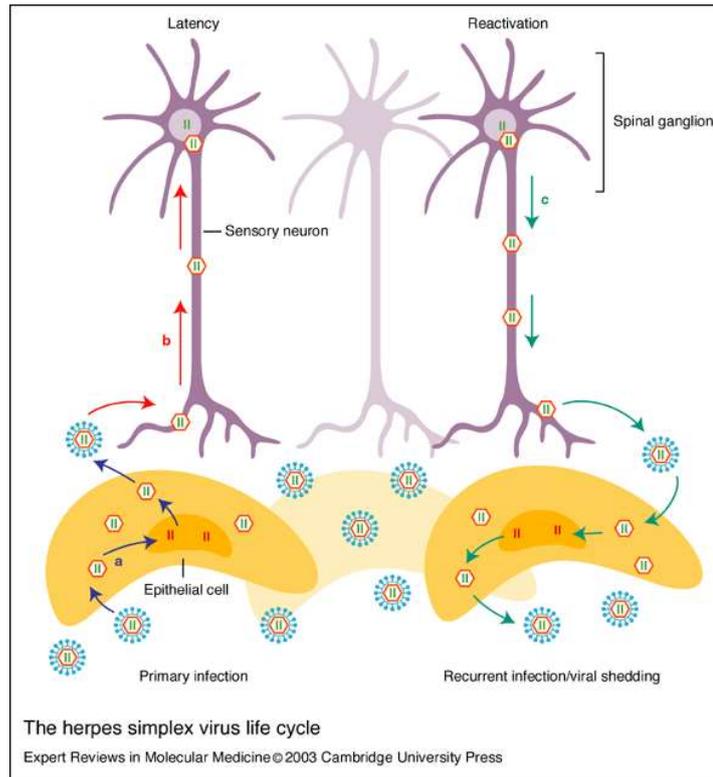
2.2 Epidémiologie

Il existe deux espèces de HSV : HSV-1 et HSV-2. Le réservoir des HSV est strictement humain et leur répartition géographique est mondiale. Selon les pays, la séroprévalence du HSV-1 varie de 50 à 95%, et celle du HSV-2, de 10 à 60%. Schématiquement, le HSV-1 est responsable de l'herpès oral (avec infection latente du ganglion de Gasser) et le HSV-2 est responsable de l'herpès génital (avec infection latente des ganglions sacrés). Cependant les contacts oro-génitaux modifient cette répartition : près d'un tiers des herpès génitaux sont dus au HSV-1. La transmission interhumaine de ces virus fragiles (car enveloppés) se fait au cours de contacts étroits. Classiquement, le HSV-1 se transmet chez l'enfant par la salive ou le liquide de vésicules, et le HSV-2 se transmet chez l'adolescent ou le jeune adulte au cours des relations sexuelles. Ainsi, l'herpès génital constitue une infection sexuellement transmissible (IST) : l'incidence augmente avec le nombre de partenaires. Il existe une immunité croisée mais partielle entre HSV-1 et HSV-2. Ainsi, une primo-infection orale et des réinfections endogènes avec HSV-1 n'empêchent pas de s'infecter ultérieurement avec HSV-2 au niveau génital.

2.3 Physiopathologie

La physiopathologie des infections par les HSV suit les étapes suivantes :

- Primo-infection : le virus se multiplie au niveau de la porte d'entrée (a), muqueuse orale (HSV-1) ou génitale (HSV-2), atteint les terminaisons nerveuses sensitives, et est transporté par voie neuronale centripète vers le ganglion sensitif correspondant (b)
- Latence : le virus établit sa latence dans le corps cellulaire des neurones sensitifs périphériques innervant le territoire de la primo-infection. Ces corps cellulaires forment un renflement, un ganglion sensitif sur la racine postérieure des nerfs. Le HSV-1 établit sa latence dans le ganglion de Gasser (porté par la racine postérieure du nerf trijumeau qui innerve la cavité orale), et le HSV-2, dans les ganglions sacrés. Seul l'ADN viral est présent sous forme épisomale (circulaire), sans réplication ni expression de protéines, mais transcription d'ARN viraux particuliers, anti-sens, associés à la latence : LAT (*Latency Associated Transcripts*)
- Réactivation : divers stimuli peuvent entraîner une réactivation de la réplication virale au niveau du ganglion sensitif : fièvre, exposition aux rayonnements UV, approche des règles ou encore contrariétés pour l'herpès labial. Le virus est alors transporté par voie nerveuse centrifuge vers le territoire cutané-muqueux correspondant où il se multiplie à nouveau (c). Il s'agit d'une réinfection endogène. Paradoxalement, la réactivation de l'infection dans le ganglion ne détruit pas le ganglion alors que le virus est très neurotrope.



2.4 Manifestations cliniques habituelles des infections par le HSV-1

C'est vers 6 mois à un an, après la perte des anticorps maternels, que la plupart des individus s'infectent par le HSV-1 à partir de l'excrétion salivaire d'une personne de l'entourage, enfant ou adulte. Cette primo-infection orale est symptomatique uniquement chez 10% des individus avec une gingivostomatite faite de vésicules multiples sur la muqueuse buccale et sur les lèvres. Sur les muqueuses, les vésicules sont fragiles et elles s'ulcèrent rapidement. Ces ulcérations sont douloureuses et peuvent gêner considérablement l'alimentation. Il s'y associe habituellement de la fièvre et des adénopathies cervicales, parfois une virémie. La gingivostomatite herpétique s'accompagne parfois d'un panaris herpétique des doigts ou des orteils, par auto-inoculation (succion). Cette primo-infection suscite une réponse immunitaire locale et générale avec l'apparition d'anticorps (séroconversion).

Après guérison de cette primo-infection, nombre de personnes ont des récurrences, dans le même territoire que la primo-infection, malgré la présence d'anticorps. L'infection est plus limitée que durant la primo-infection : bouquet de vésicules à la jonction de la peau et de la muqueuse buccale, sur le bord des lèvres. Il s'agit de l'herpès labial récidivant. Il existe également des récurrences inapparentes cliniquement, se limitant à des excrétions salivaires asymptomatiques de HSV-1. Herpès labial récidivant et excrétion salivaire asymptomatique permettent la diffusion de l'infection aux individus plus jeunes et réceptifs.

Il faut savoir que la plupart des personnes bien portantes ont de temps en temps du HSV-1 sur les lèvres ou dans la salive, et c'est essentiellement par la salive des personnes de leur entourage que les enfants s'infectent très tôt avec le HSV-1.

2.5 Manifestations cliniques habituelles des infections par le HSV-2

Le HSV-2 est présent dans les sécrétions génitales et c'est surtout lors des premiers rapports sexuels que survient la primo-infection. Asymptomatique dans 2/3 des cas, elle se manifeste dans l'autre tiers sous forme de vésicules sur le gland et le prépuce, ou sur la vulve et le vagin, voire le col utérin, donnant alors une vulvo-vaginite avec cervicite. Ce sont des vésicules ulcérées, douloureuses. Cette primo-infection à HSV-2 s'accompagne souvent de fièvre, d'adénopathies inguinales, parfois d'une rétention d'urine, et même de méningite à liquide clair. Comme pour toute IST, la fréquence de l'herpès génital augmente avec le nombre de partenaires sexuels.

Les récurrences qui frappent certaines personnes, sous forme de poussées d'herpès génital récidivant, sont moins intenses que la primo-infection, mais restent cependant douloureuses. Il peut aussi exister une excrétion asymptomatique intermittente de virus rendant la personne potentiellement contagieuse, même en l'absence de lésions. L'herpès génital récidivant facilite la contamination sexuelle par le HIV, comme toute affection génitale ulcérateuse. A noter que le HSV-2 peut aussi être responsable de la méningite multirécurrenente bénigne de Mollaret.

2.6 Manifestations cliniques graves des infections par les HSV

2.6.1 Encéphalite herpétique

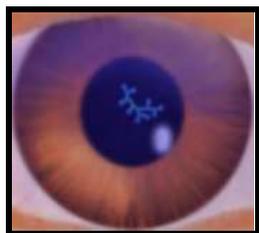
Elle touche surtout l'adulte avec un pic de fréquence vers 40-50 ans. En France, c'est la plus fréquente des encéphalites virales, toujours due à HSV-1 : il en survient environ 100 cas par an. C'est une encéphalite par multiplication intracérébrale du virus au niveau des neurones. Elle est généralement localisée au lobe temporal, souvent d'un seul côté, sous forme d'un foyer de nécrose hémorragique (encéphalite aiguë nécrosante herpétique). Elle débute brutalement par de la fièvre et divers signes d'atteinte cérébrale d'évolution rapidement progressive : céphalées, troubles du comportement, aphasie, paralysies, crises convulsives, le plus souvent accompagnés de troubles de la conscience qui peuvent aller jusqu'au coma. L'électroencéphalogramme est presque toujours perturbé précocement, les signes de localisation temporale unilatérale (scanner, IRM) étant plus tardifs. L'évolution spontanée est catastrophique avec une mortalité de 70% ou de très lourdes séquelles neuropsychiques.

Ainsi, en pratique, dès qu'on suspecte cliniquement une encéphalite herpétique, on met en place d'urgence deux mesures simultanées :

- le traitement par aciclovir IV (15-20 mg/kg/8h), sans attendre les résultats du diagnostic virologique
- la recherche de l'ADN viral dans le LCR par PCR (parfois négative au tout début).

Seul un traitement précoce, entrepris dès la suspicion clinique, offre une chance de survie sans séquelle. Tout retard à la perfusion IV d'aciclovir constitue une "perte de chance". L'encéphalite herpétique touche des individus immunocompétents et survient généralement au cours de réactivations virales. La physiopathologie de cette encéphalite reste mal connue. Il semble que certains déficits immunitaires d'origine génétique au niveau de la voie des interférons α/β pourraient expliquer en partie sa survenue

2.6.2 Kératite herpétique



L'atteinte oculaire, généralement par HSV-1, peut se manifester par une conjonctivite, avec congestion de la conjonctive oculaire et palpébrale. L'œil est rouge, avec impression de douleur ou de "sable dans l'œil". Il arrive que l'infection dépasse la conjonctive pour toucher la cornée, ce qui donne alors une kératite. Une kératite avec ulcère dendritique (= dentelé en feuille de fougère) est pathognomonique de l'herpès oculaire.

C'est une infection grave car les lésions de la cornée peuvent laisser une cicatrice fibreuse opaque, appelée taie. Si elle se trouve au niveau de la pupille, elle peut rendre aveugle. Cette taie peut se constituer lors d'une kératite de primo-infection ou plus souvent lors de récurrences. Il arrive que le passage de la conjonctivite à la kératite soit dû à l'application de corticoïdes. C'est une lourde erreur que de donner un collyre aux corticoïdes à une personne qui a un œil rouge pour calmer la douleur, sans avoir auparavant éliminé une conjonctivite herpétique. On risque en effet une perforation de la cornée.

2.6.3. Herpès néonatal

Il s'agit d'une forme rare et gravissime d'infection herpétique qui touche environ 1 à 5 nouveau-nés pour 10.000. L'infection du nouveau-né est due à un herpès génital maternel (généralement à HSV-2) avec contamination de l'enfant lors du passage dans la filière génitale maternelle infectée. Dans 2/3 des cas, l'herpès du nouveau-né révèle un herpès maternel asymptomatique. Contrairement à l'adulte, le nouveau-né ne fait pas d'infection herpétique asymptomatique. Les formes bénignes (10%) sont les formes strictement localisées, et qui le restent, au niveau cutané (vésicules en bouquet), buccal ou oculaire (conjonctivite). Les formes graves prédominent et sont de 2 types :

- L'infection disséminée à tous les organes : hépatite nécrosante grave avec ictère, purpura, hémorragies muqueuses, pneumonie avec détresse respiratoire, méningo-encéphalite avec trouble de la conscience, hypotonie, crises convulsives
- L'infection localisée au système nerveux central

Au total, la mortalité sans traitement est de 50% avec des séquelles neuropsychiques graves chez 50% des survivants.

L'infection herpétique génitale maternelle causale correspond à l'une des 4 situations suivantes :

Situation maternelle	Fréquence chez les mères d'enfants infectés	Estimation du risque d'herpès pour l'enfant
I Herpès génital initial au moment du travail ou dans le mois précédant l'accouchement	Rare	> 50%
II Herpès génital récurrent durant le travail ou dans la semaine précédant l'accouchement	+	< 1%
III Histoire antérieure d'herpès génital, chez la mère ou son conjoint	++	1/1000
IV Aucune histoire antérieure d'herpès génital, ni chez la mère ni chez son conjoint	+++ (2/3 des cas)	1/10000

Le traitement de l'herpès néonatal déclaré ou même simplement soupçonné est l'administration au nouveau-né en urgence par voie IV d'aciclovir à forte dose (20 mg/kg/8h) durant 2 à 3 semaines, suivie d'un traitement de consolidation par voie orale pour éviter les récurrences au niveau cérébral. Les moyens de prévention de l'herpès néonatal sont :

- l'éducation sexuelle avec, durant le dernier trimestre, stabilité du couple et usage du préservatif
- la désinfection de la filière génitale (Bétadine[®] ou chlorhexidine) au moment du travail
- la césarienne
- l'aciclovir à la mère et à l'enfant en cas de risque majeur

Il existe des herpès du nouveau-né dus à HSV-1 qui ne sont pas d'origine maternelle génitale mais qui proviennent d'une autre personne de l'entourage : père ou personnel soignant excréteur salivaire de virus. Donc une personne souffrant d'une récurrence d'herpès labial ne doit pas embrasser un nouveau-né.

2.6.4 Herpès des sujets fragilisés

Chez la personne immunodéprimée (greffée ou infectée par le HIV), il est fréquent et banal d'observer une élimination orale ou génitale de HSV-1 ou de HSV-2. Parfois, ces infections se traduisent par les lésions extensives chroniques et délabrantes de l'herpès cutanéomuqueux progressif : ulcérations buccales ou génitales, creusantes et persistantes, trachéite, oesophagite douloureuse. Parfois, la dissémination de l'infection peut aboutir à une hépatite, une pneumonie, ou une encéphalite.

Chez une personne à la peau abrasée (brûlure, eczéma), l'inoculation d'un HSV peut donner des lésions vésiculo-ulcéreuses. C'est le cas de l'eczéma herpétisé du nourrisson (ou syndrome de Kaposi-Juliusberg), grave et parfois mortel, justifiant un traitement d'urgence par aciclovir IV. Un nourrisson eczémateux ne doit pas être embrassé par une personne souffrant d'herpès labial.

A noter aussi l'hépatite herpétique, chez l'immunodéprimé ou la femme enceinte, aussi rare que redoutable.

2.7 Diagnostic virologique

2.7.1 Indications

L'herpès labial récidivant se passe de diagnostic virologique car la clinique suffit devant les lésions vésiculeuses et ulcérées de la jonction cutanéomuqueuse. En revanche, l'herpès génital de l'homme ou de la femme exige confirmation virologique car c'est un diagnostic aux conséquences importantes pour l'avenir de la personne, homme ou femme : il est potentiellement contagieux pour son partenaire, même en dehors de récurrence manifeste, de par une excrétion asymptomatique. De plus, la clinique est trompeuse. Enfin, reconnaître HSV-1 au cours d'une primo-infection génitale permet de prédire que les récurrences seront rares : en effet, seul HSV-2 donne un herpès génital hautement récidivant. Les manifestations graves de l'herpès exigent chaque fois que possible, confirmation virologique. Enfin, le diagnostic virologique est utile en cas de résistance au traitement antiviral.

2.7.2. Prélèvements

Ils porteront chaque fois que possible sur les lésions : liquide de vésicule prélevé à la seringue, écouvillonnage énergique du plancher de la vésicule ou de l'ulcère avec expression de l'écouvillon dans un tube de milieu de transport pour virus. Il est important de noter que les prélèvements sur lésion doivent intervenir avant toute application de désinfectant et sur des lésions fraîches : au stade de croûte, c'est trop tard. On fait un prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR) en cas d'encéphalite herpétique ou d'herpès disséminé du nouveau-né.

En cas de recherche d'une excrétion génitale asymptomatique chez une femme enceinte à antécédents d'herpès génital pour elle-même ou son partenaire (situation III), la recherche est effectuée une seule fois, lors du travail (avant toute désinfection à la Bétadine® ou à la chlorhexidine), par écouvillonnage.

2.7.3 Techniques

Dans le cas des infections à HSV, seul le diagnostic direct est significatif car il est généralement facile et rapide alors que la réponse immunitaire humorale ne se développe qu'après une ou deux semaines d'évolution et ne se modifie guère par la suite lors des récurrences. Le sérodiagnostic est donc très peu contributif en cas d'infection virale aiguë. Il n'a d'intérêt que pour les études épidémiologiques.

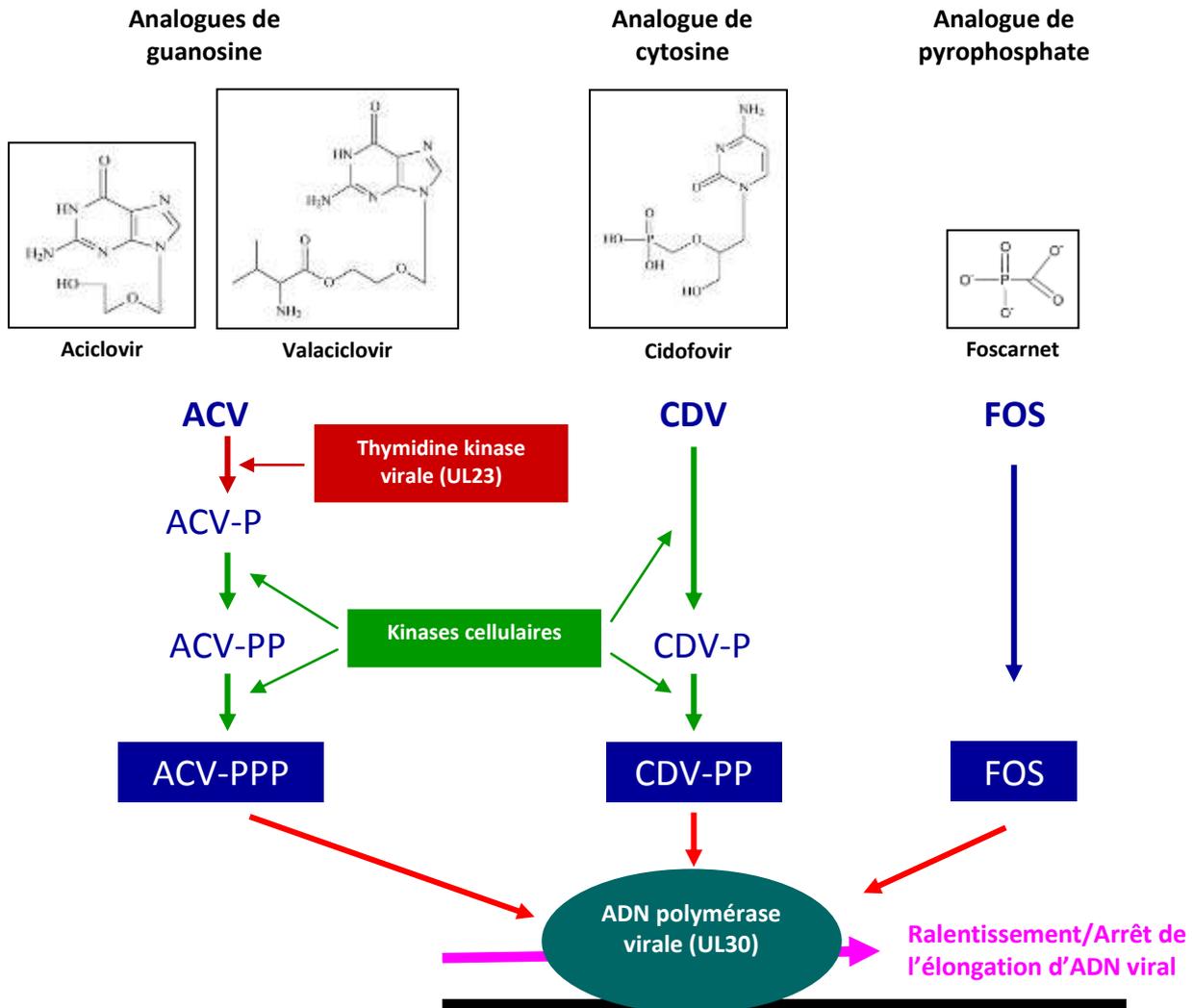
L'isolement en culture de cellules a longtemps constitué la technique de référence car HSV-1 et HSV-2 se multiplient très bien en cultures couramment utilisées au laboratoire (cellules VERO ou fibroblastes humains). Ces virus donnent rapidement (en 1 à 4 jours) un effet cytopathique (ECP) très évocateur : cellules rondes et réfringentes en foyers (grappes de raisin). Le diagnostic de types 1 ou 2 est confirmé en immunofluorescence (IF) ou en immunoperoxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques. Toutefois, cette méthode de diagnostic a depuis plusieurs années été supplantée par les techniques de biologie moléculaire : on effectue désormais la recherche d'ADN viral par PCR en temps réel sur différents types de prélèvements : LCR (encéphalite herpétique, herpès néonatal), prélèvements cutanéomuqueux (herpès labial ou génital notamment), mais aussi sang périphérique, LBA, ou encore biopsie. A noter qu'en cas de négativité de la PCR HSV sur le LCR dans le cadre d'une suspicion d'encéphalite herpétique, l'examen doit être répété sur un deuxième prélèvement même si la personne est traitée par aciclovir.

2.8. Traitement antiviral

La principale molécule antivirale utilisée pour traiter les infections à HSV est l'aciclovir (ACV, Zovirax®). C'est un analogue nucléosidique de la guanosine (acycloguanosine) qui inhibe l'ADN polymérase virale. Il doit être triphosphorylé pour être actif : compétition avec le nucléoside naturel, incorporation dans la chaîne d'ADN viral en formation avec arrêt de l'élongation de cette chaîne. La 1^{ère} phosphorylation est assurée par la thymidine kinase virale (TK), et les deux autres par des kinases cellulaires. L'ACV, en tant qu'inhibiteur de la réplication de l'ADN viral, n'a pas d'action sur les virus latents dans les ganglions sensitifs, puisque leur ADN ne se réplique pas. Ainsi, l'ACV n'éradique pas l'infection, mais inhibe seulement la réplication virale lors de l'infection active.

L'ACV est administré en perfusion IV dans les formes graves d'infection à HSV : encéphalite herpétique, herpès néonatal, eczéma herpétisé du nourrisson, hépatite herpétique. La posologie habituelle est de 10 mg/kg/8h (jusqu'à 20 mg/kg/8h) pendant au moins 14 jours. Il existe aussi des crèmes et des pommades ophtalmiques pour les applications locales. L'ACV a une très mauvaise biodisponibilité par voie orale. Il existe un promédicament de l'ACV, le valaciclovir (Zélitrex®), qui possède une biodisponibilité orale 5 fois supérieure à celle de l'ACV. Il est indiqué pour le traitement curatif des herpès au niveau labial ou génital (1g/jour), ou pour le traitement préventif des herpès génitaux récidivants (au moins 6 poussées par an) (500mg /jour). A noter que l'ACV est quasiment atoxique.

Deux autres molécules peuvent être utilisées, notamment en cas de résistance du HSV à l'ACV : il s'agit du foscarnet (FOS, Foscavir®), un dérivé de pyrophosphate directement actif, et du cidofovir (CDV, Vistide®), un analogue nucléotidique qui doit être diphosphorylé par les kinases cellulaires pour être actif. Ces 2 molécules sont administrées par voie IV et possèdent des effets indésirables (en particulier une néphrotoxicité). A noter que le CDV fait désormais l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en Europe.



Mécanisme d'action des antiviraux anti-HSV

Il n'existe pas actuellement de vaccin contre l'herpès.

3. VIRUS DE LA VARICELLE ET DU ZONA (VZV)

3.1. Généralités

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un herpèsvirus dermo-neurotrophe. La varicelle est une infection généralisée à point de départ respiratoire. Le zona est une récurrence à localisation radiculaire. Il peut se compliquer chez la personne âgée de douleurs résiduelles très intenses. La varicelle correspond à la primo-infection de l'enfant ; le zona, généralement unique, à la récurrence de cette infection habituellement chez l'adulte.

3.2 Epidémiologie

Il existe un seul type antigénique de VZV. C'est un virus strictement humain dont la répartition géographique est mondiale, et la séroprévalence très élevée (proche des 100%) dans la population adulte.

La varicelle est une maladie très contagieuse chez l'homme. La transmission interhumaine s'effectue à partir des sécrétions respiratoires des personnes atteintes de la varicelle, parfois à partir du liquide de vésicules. Dès le stade des croûtes, la contagiosité cesse. Un sujet varicelleux est déjà contagieux quelques jours avant l'apparition de l'éruption. Les épidémies de varicelle surviennent généralement chez les enfants (2 à 6 ans) pendant l'hiver et le printemps.

En ce qui concerne le zona, il n'y a pas de transmission du zona, puisque c'est une réinfection endogène. Parler de contagion ou d'incubation en matière de zona est un non-sens. Les récurrences de zona se répètent rarement (généralement une fois dans la vie d'une personne immunocompétente), alors que les récurrences d'herpès sont généralement multiples. Il n'y a donc pas d'épidémie de zona, mais comme les vésicules de zona contiennent le virus, un zona peut être à l'origine d'une épidémie de varicelle, par exemple dans les unités de cancérologie ou d'hématologie infantile. Le zona d'un grand-parent peut être à l'origine de la varicelle de ses petits-enfants.

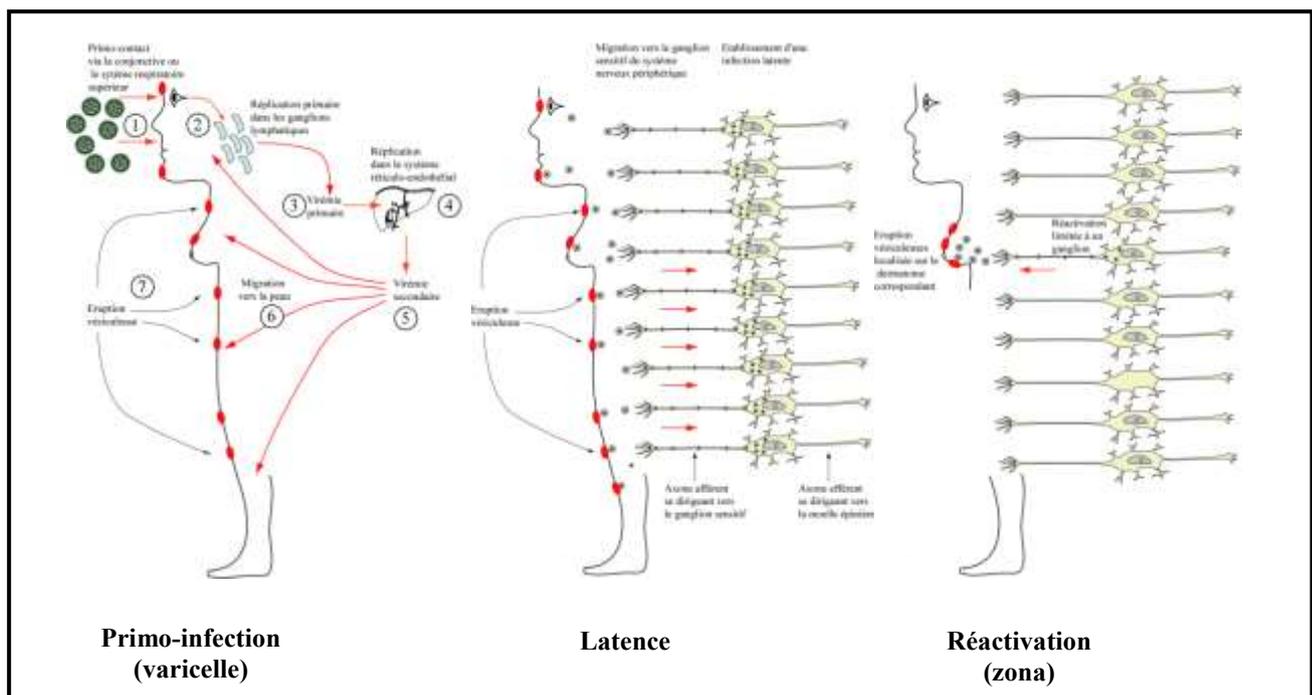
La transmission du VZV au fœtus à travers le placenta peut se faire tout au long de la grossesse, mais les conséquences varient en fonction du terme. Ainsi, le risque de varicelle congénitale est de l'ordre de 2% après une varicelle maternelle survenue pendant les 2 premiers trimestres, et quasiment nul au 3^e trimestre. Une varicelle périnatale peut être observée si l'éruption maternelle survient dans les 5 jours qui précèdent ou les 2 jours qui suivent l'accouchement.

3.3 Physiopathologie

Au cours de la primo-infection, le VZV est inhalé. Il se multiplie à la porte d'entrée dans l'arbre respiratoire, se dissémine dans l'organisme par virémie, et migre au niveau de la peau, entraînant alors une éruption vésiculeuse généralisée.

L'infection latente s'installe à vie dans divers ganglions nerveux sensitifs rachidiens et crâniens.

Des années plus tard, la réactivation de l'infection peut avoir lieu dans un de ces ganglions. Le virus migre par voie neuronale centrifuge vers la peau et les muqueuses, entraînant alors les douleurs puis l'éruption vésiculeuse, radiculaire et unilatérale, caractéristique du zona, au niveau du métamère correspondant.



Traité de Virologie Médicale, 2003

3.4. Varicelle

Il s'agit de la primo-infection par le VZV. Elle est presque toujours apparente. La période d'incubation est de 12 à 20 jours (en moyenne 14 jours). La période d'invasion, brève, associe fièvre modérée à 38-38,5°C et signes généraux, puis survient l'éruption. Cette éruption comporte un exanthème et un énanthème. L'éruption débute généralement au niveau du cuir chevelu, puis atteint la face, le tronc, les membres, les paumes, les plantes, parfois les muqueuses. L'éruption parcourt les stades suivants : macules, papules, vésicules. Il n'y a pas de pustules. Les vésicules sont pleines d'un liquide clair, transparent "en goutte de rosée". Ultérieurement la vésicule s'aplatit, se dessèche, apparaît une croûte, et la guérison se fait sans cicatrice, à moins que l'enfant ne se soit gratté. Il y a plusieurs poussées, 2 à 3, de sorte qu'à un moment donné on observe dans un même territoire la juxtaposition d'éléments d'âge différent : des macules mélangées à des papules et à des vésicules.

La varicelle est une maladie bénigne. Les complications sont rares. L'encéphalite de la varicelle est exceptionnelle. C'est une encéphalite par démyélinisation péri-veineuse et non pas par multiplication intracérébrale de virus. Très souvent elle est localisée au cervelet, réalisant une ataxie cérébelleuse aiguë, c'est-à-dire des troubles de l'équilibre. Cette ataxie régresse sans séquelle. Elle n'a donc pas la gravité de l'encéphalite herpétique.

3.5. Formes graves de la varicelle

3.5.1. Chez l'adulte

Lorsque la primo-infection survient tardivement chez un adulte, on risque une pneumonie nodulaire diffuse, qui est mortelle dans 10% des cas. Quand elle guérit, elle laisse souvent des nodules calcifiés dans le parenchyme pulmonaire.

3.5.2. Chez le nouveau-né

On peut observer une varicelle néo-natale grave à la suite d'un fâcheux concours de circonstances : il faut 1) une mère parvenue à l'âge adulte sans avoir fait la varicelle, de sorte que son enfant ne reçoit pas d'anticorps maternels IgG anti-VZV, et 2) que cet enfant soit contaminé peu avant sa naissance, par une varicelle de sa mère (éruption maternelle 5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement).

Cette varicelle de nouveau-né est mortelle dans 20 à 30% des cas par dissémination de l'infection à tous les organes (atteinte polyviscérale).

La varicelle en début de grossesse (24 semaines) donne de façon exceptionnelle (2%) une embryopathie, dont la forme la plus grave est caractérisée par une atrophie cicatricielle des membres, des anomalies de la peau et du cortex cérébral. Cette infection *in utero* résulte du passage transplacentaire du virus lors de la virémie caractéristique de l'infection généralisée qu'est la varicelle.

3.5.3. Chez les personnes immunodéprimées

La varicelle est souvent grave réalisant ce qu'on appelle une varicelle progressive qui comporte 5 facteurs de gravité :

- Les éléments éruptifs sont nombreux, de grande taille, hémorragiques, nécrotiques parfois, sans tendance à la guérison
- Une dissémination du virus à tous les organes : atteinte polyviscérale
- Un risque de complication de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)
- Des surinfections bactériennes graves
- Chez un enfant leucémique ou traité pour tumeur maligne, le risque de varicelle grave - la simple notion d'un contage - conduit à interrompre ou réduire la chimiothérapie, perturbation qui peut faire manquer la guérison de la leucémie ou de la tumeur maligne (perte de chance).

La mortalité de cette varicelle progressive est donc très élevée si on ne traite pas par aciclovir. Cette évolution se voit chez des personnes soumises à un traitement immunosuppresseur ou à des corticoïdes, surtout lorsque ces traitements sont prescrits pour une maladie leucémique ou cancéreuse (qui en elle-même est déjà immunosuppressive). Cependant, un simple traitement par corticoïdes pour asthme peut favoriser une varicelle maligne. En pratique, de tels enfants, s'ils n'ont pas fait la varicelle, doivent être écartés de tout risque de contage et vaccinés en période de rémission. S'ils sont soumis à un contage, il faut de toute urgence leur administrer des immunoglobulines spécifiques à titre élevé d'anticorps anti-VZV, ainsi que de l'aciclovir *per os* ou IV.

3.6. Zona

Il survient le plus souvent à l'âge adulte, au-delà de 50 ans, mais parfois plus tôt en cas d'immunodépression et, exceptionnellement, chez l'enfant. Le zona est une réinfection endogène, une récurrence de l'infection chez une personne qui a déjà fait la varicelle, et qui possède donc des anticorps. Il s'agit d'une infection localisée, l'expression clinique étant limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif dans lequel a lieu la réactivation du virus : c'est généralement un ganglion qui correspond au territoire où l'éruption de la varicelle avait été particulièrement intense (classiquement le tronc ou la tête). Le zona se caractérise par deux manifestations cliniques : d'abord une névralgie, c'est-à-dire une douleur à type de brûlures, sur le trajet du nerf, puis une éruption vésiculeuse localisée au territoire cutanéomuqueux innervé par ce ganglion sensitif. Il s'agit donc d'une éruption à topographie nerveuse, radiculaire, unilatérale, douloureuse. Le zona le plus fréquent est le zona thoracique ou abdominal mais il y a aussi des zones sacrées (touchant le périnée, les organes génitaux, la fesse) et à l'autre extrémité, des zones céphaliques correspondant à l'atteinte des nerfs crâniens.

3.7. Complications du zona

Chez la personne de plus de 60 ans, le zona laisse souvent, après la guérison des vésicules, des douleurs névralgiques extrêmement vives et tenaces appelées les algies post-zostériennes (APZ). Elles sont définies par la persistance de douleurs au-delà de 6 mois. Ces douleurs semblent en partie liées à une destruction directe par le virus des neurones sensitifs. Il existe un risque d'atteinte cornéenne en cas de zona ophtalmique, c'est-à-dire de zona dans le territoire du nerf ophtalmique (V1), branche du nerf trijumeau issue du ganglion de Gasser. Chez la personne immunodéprimée (cancer, hémopathie maligne, SIDA), le zona survient à n'importe quel âge et il est volontiers extensif. Il peut y avoir une virémie, l'éruption peut dépasser le territoire du ganglion sensitif sous forme d'une éruption généralisée ressemblant fort à la varicelle de primo-infection, il peut y avoir une atteinte polyviscérale. Contrairement à la varicelle, le zona en cours de grossesse ne fait courir aucun risque au fœtus, car c'est une maladie localisée, sans virémie.

3.8. Diagnostic virologique

Le diagnostic de la varicelle et du zona est essentiellement clinique. Cependant il y a des indications du diagnostic virologique :

- Les formes graves de varicelle ou de zona
- Une éruption atypique dans l'entourage d'une personne immunodéprimée
- Toute étude à visée épidémiologique ou thérapeutique sur la varicelle ou le zona
- La détermination de l'immunité chez une personne jeune avant mise sous un traitement immunodépresseur.

3.8.1. Diagnostic virologique direct

Le VZV est un virus très fragile difficile à isoler en culture de cellules (cellules VERO ou fibroblastes humains), l'ECP apparaissant au plus tôt entre 3 et 7 jours après l'inoculation. Comme pour le HSV, le diagnostic direct d'infection à VZV est effectué par la recherche du génome viral par PCR en temps réel sur différents types de prélèvements biologiques : liquide de vésicule (varicelle, zona), LCR (signes neurologiques), liquide amniotique (en cas de varicelle maternelle).

3.8.2. Diagnostic virologique indirect

La recherche d'une réponse humorale (anticorps) dans le sérum se fait en pratique par méthode ELISA. Comme dans le cas du HSV, le sérodiagnostic est surtout intéressant en cas de primo-infection, c'est-à-dire en cas de varicelle. Pour le zona, le sérodiagnostic a moins d'intérêt car l'élévation du titre des anticorps s'observe moins constamment. Il faut donc privilégier le diagnostic direct si l'on veut vraiment faire un diagnostic virologique. En revanche, il est intéressant de faire un sérodiagnostic aux personnes adultes (ex : femme enceinte) sans antécédents connus de varicelle exposées à un contagion, pour déterminer leur statut immunitaire, et en l'absence d'anticorps VZV, instituer un traitement préventif afin d'éviter la varicelle grave de l'adulte.

3.9. Traitement

3.9.1. Traitement symptomatique

Dans les formes habituelles bénignes de la varicelle, des traitements symptomatiques suffisent :

- Antiseptiques (chlorhexidine)
- Anti-histaminiques pour éviter les lésions de grattage
- Paracétamol en cas de fièvre. Attention : pas d'aspirine (risque de syndrome de Reye)

3.9.2. Traitement curatif

Dans les formes graves d'infections à VZV, on utilise l'aciclovir (Zovirax[®]) par voie IV à forte dose (10 à 20 mg/kg/8h pendant 8 à 10 jours) : immunodéprimés, varicelle du nouveau-né, formes graves chez l'enfant < 1 an, pneumopathie varicelleuse. Rappelons qu'il s'agit d'un antiviral virostatique, sans effet sur les virus latents. Le promédicament de l'aciclovir, le valaciclovir (Zélitrex[®]), ainsi qu'un antiviral proche, le famciclovir (Oravir[®]), ont une meilleure biodisponibilité orale. Ils sont administrés *per os* pour le traitement des formes non graves mais cependant préoccupantes : le zona ophtalmique (fort douloureux et avec risque pour la vision) et le zona après 60 ans, pour tenter de réduire le risque d'APZ (Zélitrex[®] : 3x1g/jour pendant 7 jours).

3.9.3. Traitement préventif

Suite à un contage chez une personne immunodéprimée, une mesure logique consiste en l'administration dans les 48h d'immunoglobulines à titre élevé en anticorps anti-VZV (ZIG). Ces immunoglobulines ne sont toutefois pas aisément disponibles en France actuellement.

La prévention des varicelles graves nécessite un traitement antiviral, effectué selon les cas soit par voie IV avec l'aciclovir, ou par voie orale avec le valaciclovir ou le famciclovir. Cela concerne les personnes immunodéprimées ou les femmes enceintes reconnues séronégatives par une recherche d'anticorps en urgence à l'aide d'un test rapide.

Il existe un vaccin contre la varicelle (Varivax[®], Varilrix[®]) et un vaccin contre le zona (Zostavax[®]). Il s'agit dans les deux cas d'un vaccin vivant atténué (souche Oka), mais avec un titre du vaccin anti-zona 10 fois plus élevé. Le but de la vaccination anti-varicelle est de protéger un individu n'ayant jamais rencontré le virus, alors que le but de la vaccination anti-zona est de stimuler le système immunitaire d'un individu déjà infecté par le VZV afin d'éviter la réactivation du virus et la survenue d'un zona.

Avis du Haut Conseil de la Santé Publique relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle (juillet 2007) et le zona (octobre 2013)

→ La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué
- les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué
- les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse
- les adolescents à partir de 12 ans et les adultes exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption
- toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours)
- les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).
- les personnes sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :
 - professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment)
 - professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut, déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle

→ Contre-indication de la vaccination contre la varicelle : grossesse (vaccin « vivant atténué »)

→ La vaccination contre le zona est recommandée pour : les adultes âgées de 65 à 74 ans révolus

→ Contre-indication de la vaccination contre le zona: personnes immunodéprimées

POINTS A RETENIR

Herpèsvirus humains

- Neuf herpèsvirus humains
- Virus enveloppés, fragiles
- Transmission interhumaine au cours de contacts étroits (oraux, sexuels)
- Prévalence élevée dans la population générale adulte
- Physiopathologie : primo-infection, latence, réactivation
- Virus dermo-neurotropes (α -herpèsvirus) et leucotropes (β - et γ -herpèsvirus)
- Virus opportunistes : l'immunodépression de l'hôte favorise la réactivation virale
- ADN polymérase virale = cible des antiviraux actuellement disponibles

Virus herpes simplex (HSV)

- Deux espèces différentes : HSV-1 et HSV-2
- Latence : ganglion de Gasser (HSV-1) et ganglions sacrés (HSV-2)
- Notion d'excrétion virale asymptomatique
- Formes cliniques habituelles : herpès labial et herpès génital
- Formes cliniques graves : encéphalite herpétique, kératite herpétique, herpès néonatal, herpès progressif de l'immunodéprimé
- Antiviral de 1^{ère} intention : aciclovir (formes cliniques graves, voie intraveineuse) et valaciclovir (formes cliniques bénignes, voie orale)
- Antiviral de 2^e intention (en cas de résistance du HSV à l'aciclovir) : foscarnet

Virus Varicelle-Zona (VZV)

- Primo-infection par le VZV : varicelle (virémie)
- Réactivation du VZV : zona (pas de virémie : infection limitée à un dermatome)
- Varicelle : maladie très contagieuse
- Gravité de la varicelle chez la femme enceinte (varicelle congénitale et périnatale)
- Zona : pathologie de la personne de plus de 50 ans
- Risque d'algies post-zostériennes (APZ)
- Antiviral de première intention : (val)aciclovir
- Existence de vaccins anti-varicelle et anti-zona (vaccins vivants atténués : souche Oka)

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

1. CYTOMÉGALOVIRUS HUMAIN (HCMV ou CMV)

1.1. Généralités sur le virus

Le CMV est un *Herpesviridae* ubiquitaire, classé dans la sous-famille des *Betaherpesvirinae*. Il se caractérise par un cycle répliatif prolongé et par un spectre cellulaire étendu. Il est responsable d'infections le plus souvent bénignes ou asymptomatiques, mais aussi d'infections graves voire mortelles, notamment chez l'immunodéprimé. Il représente à ce titre l'exemple type de virus « opportuniste ».

Comme tout virus enveloppé, le CMV est fragile mais il peut persister quelques temps sur des objets inertes (jouets des enfants en crèche, couches). Le CMV est l'un des virus les plus doués pour échapper à nos défenses immunitaires, notamment par le nombre de gènes piratés au génome cellulaire et codant pour des leurres des éléments du système immunitaire.

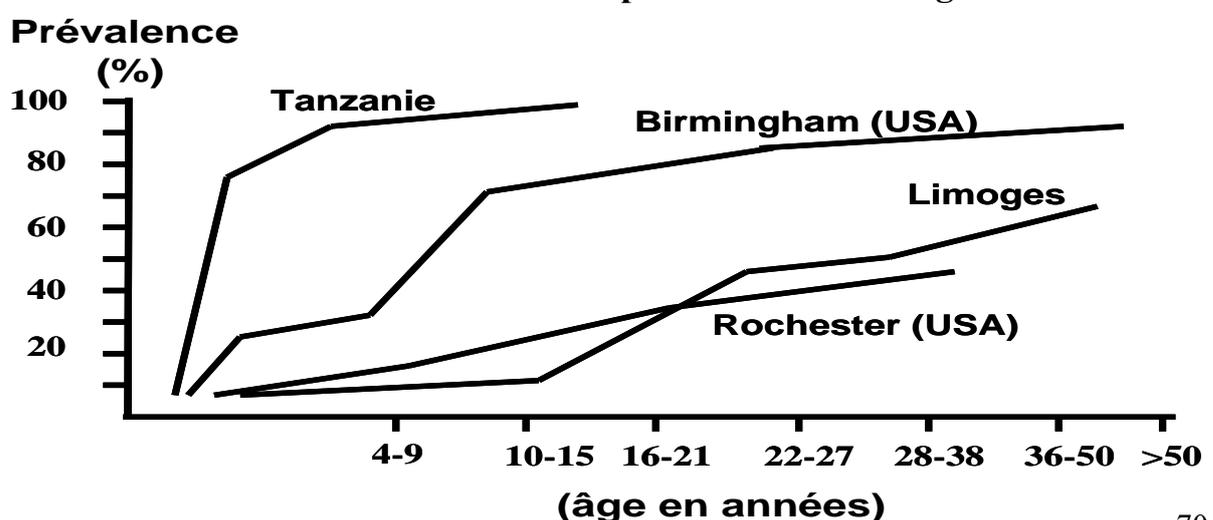
1.2. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection

Virus strictement humain, le CMV est ubiquitaire, infectant dans nos pays la moitié de la population adulte, mais près de 100% des sujets adultes dans les pays en développement (voir figure). Un pour cent des nouveau-nés sont infectés congénitalement par ce virus. Le CMV persiste toute la vie dans les monocytes (il fait partie avec l'EBV, le HHV-6 et le HHV-8 des herpes virus leucotropes) mais aussi dans un grand nombre d'autres types cellulaires, notamment les cellules endothéliales vasculaires.

Comme tous les *Herpesviridae*, il peut être à l'origine de réactivations, expliquant notamment sa détection dans les sécrétions cervicales de 1/10 à 1/4 des femmes enceintes. Des cas de réinfections par des sous-types différents de celui de la souche initiale, ont été rapportés, chez la femme enceinte et chez l'immunodéprimé.

Il est transmis par contacts intimes : la grossesse, l'accouchement, les soins de maternage dont l'allaitement et le changement des couches, les jeux entre enfants en crèche, les rapports sexuels. Il était transmissible par transfusion sanguine (2,5 à 5 % des dons du sang non sélectionnés étaient contaminants), mais la déleucocytation systématique du sang en France depuis 1998 a presque annulé ce risque. Il est également transmissible par greffe d'organes, de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) périphériques.

CMV : études de séroprévalence selon l'âge



1.3. Pouvoir pathogène

1.3.1. Chez l'adulte immunocompétent

La primo-infection est généralement asymptomatique, mais peut aussi se manifester par une fièvre et/ou une asthénie prolongée, éventuellement associée à une éruption maculo-papuleuse, un syndrome mononucléosique (à différencier de la mononucléose infectieuse due au virus Epstein-Barr, de la primo-infection à HIV, de la toxoplasmose), une leucopénie, une hépatite cytolitique. Des atteintes plus sévères, à type de syndrome de Guillain-Barré, de pneumopathie ou d'encéphalite peuvent s'observer de façon exceptionnelle.

1.3.2. Infection du nouveau-né

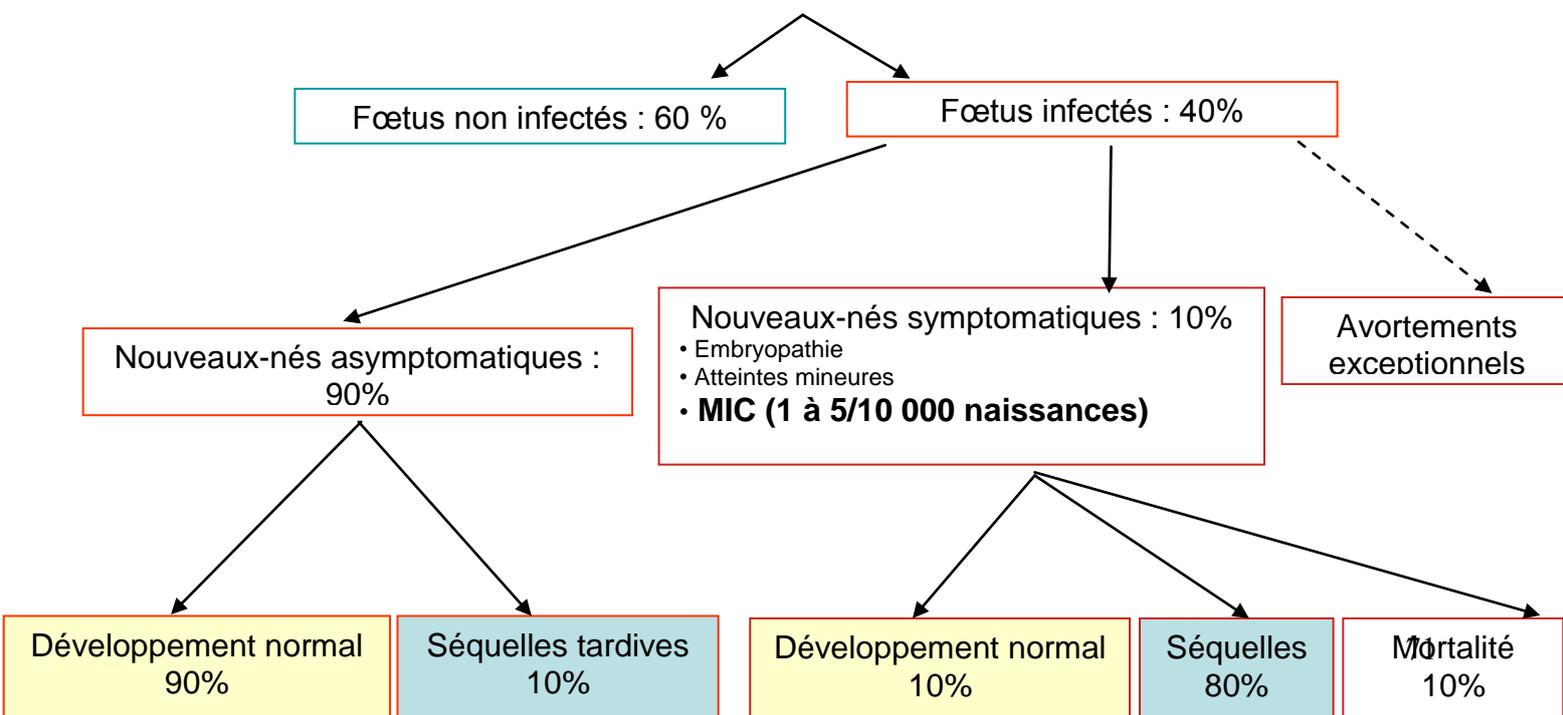
Cette infection est fréquente, puisqu'elle touche 1% des naissances.

Elle peut survenir *in utero*, essentiellement à l'occasion d'une primo-infection maternelle en général inapparente. Celle-ci est le plus souvent transmise à une mère non protégée (CMV-séronégative) par un enfant plus âgé vivant en collectivité (crèche) et y ayant contracté l'infection. On estime qu'en présence d'une primo-infection maternelle, le risque d'infection congénitale est de 40%. Dans ces conditions, l'enfant est infecté *in utero*, alors qu'il n'y a pas d'anticorps maternels préexistants pour le protéger, d'où cette fréquence élevée de transmission et le risque de complications. En dépit de ce risque, l'infection congénitale est le plus souvent asymptomatique (voir figure). Les complications doivent être dépistées à l'échographie (retard de croissance intra-utérin [RCIU], placentite, calcifications ventriculaires cérébrales) pour reconnaître les formes graves, notamment, la redoutable maladie des inclusions cytomégaliques, et discuter dans ce cas d'une interruption médicale de grossesse au cours d'un conseil anténatal. La maladie des inclusions cytomégaliques (MIC) est donc la forme la plus grave de l'atteinte néo-natale associant deux séries de symptômes graves.

- des signes d'infection générale : hépato splénomégalie, ictère, thrombopénie, pneumonie, chez un enfant de petit poids (< 2,5 kg, retard de croissance) ;
- des signes d'atteinte encéphalique : microcéphalie, calcifications intracérébrales péri ventriculaires, chorioretinite.

Il en résulte une mortalité élevée ou de lourdes séquelles psychomotrices et sensorielles : ces enfants, s'ils survivent, sont sourds, aveugles et infirmes moteurs-cérébraux. Cette MIC est heureusement rare (2 à 5 nouveau-nés sur 10.000 naissances), c.à.d. 30 fois plus rare que l'infection inapparente des nouveau-nés, observée dans 1 % des naissances.

Primo-infection CMV pendant la grossesse



La femme enceinte peut aussi présenter une réactivation liée à l'immunodépression physiologique de la grossesse. Ces femmes excréant du CMV au niveau du col utérin en fin de grossesse peuvent contaminer leur enfant *in utero* ou au moment de la naissance, mais l'infection n'est pas aussi grave qu'en cas de primo-infection maternelle car l'enfant est protégé par les anticorps maternels préexistants.

Quelle que soit la modalité de transmission, un risque de complications neurosensorielles à distance (essentiellement une surdité) pourrait concerner 10 % des enfants infectés asymptomatiques, qui devront donc bénéficier d'une surveillance audiométrique jusqu'à l'âge de 6 ans.

1.3.3. Infections opportunistes des immunodéprimés

L'infection à CMV, le plus souvent inapparente ou bénigne chez l'immunocompétent, peut s'avérer redoutable voire mortelle chez l'immunodéprimé. Le CMV représente à ce titre l'archétype du pathogène opportuniste. Il peut s'agir d'une primo-infection survenant chez un sujet CMV séronégatif, essentiellement par l'intermédiaire d'une greffe d'organe provenant d'un donneur CMV séropositif. Il peut s'agir tout autant d'une réactivation d'un virus endogène, déclenchée par l'immunodépression et/ou la stimulation immunitaire provoquée par une greffe allogénique.

La gravité de l'infection dépend du degré et de la nature de l'immunodépression, ainsi que des sites où le virus se réplique. Les atteintes viscérales associées à l'infection CMV de l'immuno-déprimé peuvent être : les chorioretinites avec, au fond d'œil, des infiltrats cotonneux péri vasculaires à l'origine de cécité (surtout observées au cours du SIDA), les ulcérations digestives (colites et/ou œsophagite), les pancytopénies par infection médullaire, ou les encéphalites, gravissimes. Des syndromes généraux fébriles sont également décrits, associées ou non à une atteinte médullaire ou hépatique. Des phénomènes immunopathologiques font que l'infection à CMV peut également être impliquée dans le rejet de greffe d'organes solides et est fréquemment associée à une GVH (réaction du greffon contre l'hôte) au cours des greffes de moelle ou de CSH.

Il faut considérer à part la pneumonie interstitielle des greffés de moelle/CSH), en raison de sa gravité (50 % de mortalité lorsqu'elle est déclarée, même sous traitement antiviral) et sa nature probablement immunopathologique : elle survient ainsi, non pas en pleine immunodépression mais, au contraire, au moment où la greffe "prend" (au sortir de l'aplasie). Le traitement de l'infection par les antiviraux, une fois la pneumonie déclarée, est efficace sur l'infection elle-même, sans pour autant empêcher parfois son évolution mortelle. De ce constat découlent les approches de traitement anticipé de l'infection, avant que ne se développent les atteintes cliniques redoutables.

1.4. Diagnostic au laboratoire

1.4.1. Diagnostic direct

Il doit être privilégié, en raison de la forte séroprévalence de l'infection chez l'adulte et la gravité particulière de l'infection chez l'immunodéprimé, chez qui le diagnostic indirect est moins fiable.

Une excrétion urinaire ou salivaire de CMV chez un nouveau-né (avant 2 semaines) est indicative d'une infection congénitale, au même titre que la détection du virus dans le liquide amniotique, dans le cadre d'un dépistage anténatal. La virurie CMV est en revanche fréquente et banale chez les jeunes enfants, ainsi que chez les immunodéprimés, où elle n'a pas de valeur diagnostique.

La découverte du virus dans le sang est plus significative, et sa valeur diagnostique vis à vis d'une maladie à CMV sera d'autant plus élevée que la quantité de virus retrouvée est importante. Le CMV peut également être recherché sur d'autres échantillons, selon le tableau clinique : prélèvement pulmonaire, liquide céphalo-rachidien (LCR), biopsie digestive, liquide amniotique.

1.4.1.1. Isolement et détection rapide en culture cellulaire

L'isolement sur cellules fibroblastiques fait apparaître, entre quelques jours et quelques semaines, un effet cytopathique (ECP) sous forme de grosses cellules rondes en foyers, remplies d'inclusions d'où le nom de « cytomégalie ».

L'infection peut être mise en évidence bien avant l'apparition de l'ECP (24 heures après l'inoculation), par examen immunocytologique sur la culture, en immunofluorescence (IF) ou en immunoperoxydase (IP), grâce à un anticorps monoclonal spécifique des antigènes très précoces (cf. Cours consacré au « Diagnostic »). On parle alors de « culture rapide ». Ces techniques de cultures sont aujourd'hui supplantées par les techniques moléculaires.

1.4.1.2. Antigénémie CMV

Plus rapide encore est la détection directe et quantitative, par immunofluorescence (IF), d'un antigène viral dans les noyaux des polynucléaires du sang circulant : c'est l'antigénémie CMV. Plus l'antigénémie CMV est élevée, plus elle sera prédictive d'une infection sévère associée à des signes cliniques. Cette technique est également moins utilisée que les techniques moléculaires.

1.4.1.3. PCR

La quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel a transformé le diagnostic des infections à CMV. Rapide, sensible et quantifiable, elle est fondamentale pour le suivi systématique des sujets immunodéprimés et/ou le diagnostic d'une infection active, en cas d'atteinte clinique. Elle s'effectue le plus souvent à partir du sang périphérique, avec un risque d'atteinte sévère qui est théoriquement fonction du niveau de charge virale. Elle peut également être réalisée sur des échantillons respiratoires, urinaires ou salivaires (surtout chez le nouveau-né), des biopsies (notamment digestives), du LCR (suspicion d'encéphalite), du liquide amniotique (diagnostic anténatal de l'infection congénitale), voire de l'humeur aqueuse (diagnostic de chorioretinite, si le fond d'œil n'a pas été contributif). L'utilisation de PCR quantitatives est obligatoire, notamment au niveau sanguin, car le niveau de charge virale est en général corrélé avec le risque d'être associé à, ou d'être prédictif, d'une atteinte clinique.

1.4.2. Diagnostic indirect

Il est d'intérêt limité, sauf dans le cas d'une suspicion de primo-infection récente, notamment dans un contexte de grossesse. .

La recherche d'IgG anti-CMV est en fait surtout utile pour classer donneurs et receveurs d'organe, de moelle/CSH ou de sang en sujets séropositifs ou séronégatifs, et pour éventuellement dépister les femmes séronégatives avant la grossesse.

La détection d'IgM spécifiques est un argument en faveur d'une infection active. Elle sera constamment positive en cas de primo-infection, mais elle peut être présente en cas de réactivation. Ce test n'est donc pas assez fiable pour qu'on le pratique à titre systématique chez les femmes enceintes. C'est la mesure de l'avidité des IgG spécifiques qui permet d'éliminer l'infection récente lorsque l'avidité est élevée.

1.4.3. Interprétation

Avec un virus aussi ubiquitaire que le CMV, l'interprétation des résultats virologiques n'est pas sans difficulté, d'autant qu'elle débouche sur des indications de traitements antiviraux potentiellement toxiques. La mise en évidence du virus dans des sites tels que le LCR ou l'humeur aqueuse suffit à déclencher un traitement antiviral, ainsi que pour toute atteinte clinique sévère survenant dans un contexte d'immunosuppression.

Chez les sujets immunodéprimés, il existe également des indications de « traitement anticipé » (« *preemptive therapy* » en anglais), c'est à dire administré avant les signes d'atteinte viscérale, sur la seule détection du virus lorsque celle-ci est considérée comme prédictive d'une « maladie à CMV » (du fait de son siège et surtout de sa quantification).

Il est donc courant de quantifier le génome viral de façon périodique chez les receveurs d'organes ou de moelle/CSH, afin de déclencher un traitement antiviral anticipé à partir d'un certain seuil de positivité. La charge virale, exprimée en nombre de copies (ou mieux en UI, cad unités internationales) d'ADN par mL, est déterminée par PCR en temps réel. Les seuils d'intervention varient selon le niveau de l'immunosuppression. Ils sont plus bas chez les greffés de moelle/CSH ou les greffés pulmonaires (autour de 1000 UI/ml), que chez les greffés de rein ou de foie. Enfin, pour compliquer la situation, il arrive que l'atteinte viscérale soit due à l'association de l'infection à CMV et d'une autre infection, en particulier bactérienne ou parasitaire, favorisée par l'immunodépression que peut induire le CMV lui-même.

1.5. Prévention et traitement

1.5.1. Vaccin

Après plusieurs décennies de recherche, il n'y a toujours pas de vaccin actuellement disponible contre le CMV, champion de l'échappement au système immunitaire par camouflage (latence) et sabotage (piraterie génique). Des résultats encourageants ont récemment été apportés par un vaccin ADN, dans un contexte de greffe de moelle/CSH, mais doivent être confirmées dans des essais de phase 3.

1.5.2. Antiviraux

L'ADN polymérase virale est sensible à l'acide phosphonoformique ou foscarnet (PFA, Foscavir®) et à la forme triphosphatée du ganciclovir (Cymévan®). Il n'y a pas de thymidine kinase virale mais la première phosphorylation du ganciclovir est assurée par le produit d'un gène du CMV appelé UL97, enzyme ayant une activité phosphotransférase.

On dispose ainsi de deux antiviraux principaux, le ganciclovir (GCV) et l'acide phosphonoformique ou foscarnet (PFA), administrés par perfusion IV dans le traitement des infections graves des sujets immunodéprimés. Contrairement à l'acyclovir, bien toléré et actif sur HSV et VZV (mais bien peu sur le CMV), ces deux antiviraux des effets secondaires sérieux : hématologique (cytopénies) pour le GCV, insuffisance rénale pour le PFA. Un troisième médicament, le cidofovir (CDV, HPMPC, Vistide®), néphrotoxique, est réservé aux cas de résistance aux deux précédents. Depuis 2005, un pro médicament du ganciclovir doté d'une bonne biodisponibilité, le valganciclovir, est utilisable par voie orale.

1.5.3. Immunoglobulines

Les gammaglobulines polyvalentes à forte doses auraient une activité préventive, en particulier pour les receveurs séronégatifs de greffon de sujets donneurs séropositifs. Elles sont également associées au traitement antiviral en cas de pneumopathie à CMV chez l'allogreffé de moelle/CSH, améliorant ainsi le pronostic de cette atteinte redoutable.

1.5.4. Sélection des donneurs

On s'efforce d'éviter, autant que faire se peut, de greffer l'organe d'un donneur séropositif chez un receveur séronégatif (couples "R-D+") mais il y a des urgences vitales (greffe de cœur ou de foie) qui ne laissent pas le choix. Dans le même ordre d'idée, on évite la transfusion de sang de donneur séropositif pour le CMV à un receveur séronégatif à risque d'infection grave (immunodéprimé ou femme enceinte), l'usage du sang déleucocyté ayant considérablement diminué le risque de transmission transfusionnelle du CMV ces dernières années.

1.5.5. Prévention de l'infection congénitale

Les mesures pour tenter d'éviter les infections congénitales sont de portée très limitée du fait des rares signes d'alarme chez la femme enceinte, de l'absence de vaccin efficace et de la signification incertaine de la présence d'IgM anti-CMV en cours de grossesse.

D'où, par opposition à ce qui est fait en matière de rubéole, l'absence d'une politique consensuelle systématique de prévention. Cela ne fait que souligner l'intérêt des mesures ponctuelles suivantes, en attendant la mise au point d'un vaccin :

- Contrôler l'immunité des femmes jeunes en âge d'être enceintes et susceptibles de soigner des nouveau-nés, écarter si possible les femmes enceintes séronégatives de la pratique des soins à de tels enfants ;
- En l'absence de connaissance du statut immunitaire ou en cas de séronégativité chez une femme enceinte, d'autant plus si elle a déjà un premier enfant, appliquer les mesures préventives suivantes durant les soins à ce premier enfant : se laver les mains après le changement de couche, ne pas partager le linge de toilette ni la nourriture (ne pas sucer la tétine des biberons ou finir les petits pots). Ces mesures sont appliquées à la mère et au père, la primo-infection de celui-ci pouvant secondairement être transmise à la mère ;
- Faire respecter les mesures universelles d'hygiène aux puéricultrices des crèches ;
- Pas de transfusion de sang de donneur séropositif à une femme enceinte séronégative ; depuis 1998, les culots de globules rouges transfusés sont systématiquement déleucocytés mais ce n'est en fait qu'une leucoréduction ;
- En cas de syndrome mononucléosique chez une femme enceinte, vérifier que ce n'est pas une primo-infection à CMV, de même qu'il faut vérifier que ce n'est pas une toxoplasmose ou une primo-infection à VIH-1 ;
- Exceptionnellement, l'alarme peut être donnée au cours de la grossesse par un retard de croissance intra-utérin avec microcéphalie, déclenchant alors une exploration du fœtus (recherche dans le liquide amniotique du virus par culture et par PCR, échographie « spécialisée »). Les indications d'interruption médicale de grossesse liées à cette infection restent rares et doivent faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire impliquant évidemment la famille.

POINTS A RETENIR

- Le CMV est le principal agent responsable d'infection virale congénitale. 1 % des nouveau-nés naissent ainsi infectés, la majorité d'entre eux étant asymptomatiques. L'infection congénitale peut en revanche être sévère, responsable au pire de la maladie des inclusions cytomégaliqes (MIC) du nouveau-né, grevée d'une mortalité élevée ou de lourdes séquelles sensorielles et psychomotrices.
- L'infection congénitale est presque toujours consécutive à une primo-infection maternelle (40 % de taux de transmission), qui concerne surtout les femmes séronégatives avant la grossesse en contact avec un enfant gardé en collectivité.
- 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 sujets immunodéprimés : rétinite (apanage du SIDA), encéphalite, pneumonie, ulcérations du tube digestif, pancytopénie 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 et pour dépister les femmes séronégatives avant la grossesse.
- La détection de l'ADN viral par PCR quantitative a transformé le diagnostic et le suivi des infections à CMV.
- Les niveaux exacts de seuil d'intervention en matière de virémie (ou de charge virale) CMV restent à préciser. La présence du CMV dans le sang précède la survenue d'une maladie à CMV chez les sujets immunodéprimés. Sa quantification par PCR en temps réel conditionne la mise en place d'un traitement anticipé (*preemptive*) par ganciclovir ou foscarnet.
- La prévention des infections congénitales repose essentiellement sur le dépistage des femmes séronégatives en contact avec des enfants. En l'absence de connaissance du statut immunitaire ou en cas de séronégativité chez une femme enceinte, des mesures d'hygiène préventive s'imposent à la mère et au père lors des soins à un premier enfant.
- Il n'y a pas de vaccin actuellement disponible contre le CMV.

2. LE VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

2.1. Historique et généralités

L'EBV est un *Herpesviridae* très répandu et ubiquitaire, dont le tropisme pour les lymphocytes le fait classer dans la sous-famille des *Gammaherpesvirinae*.

Il a été initialement découvert dans des lignées issues de lymphoproliférations malignes B, par EPSTEIN et BARR en 1964. La tumeur en question était le lymphome de Burkitt africain (à ne pas confondre avec le lymphome de Burkitt « européen » de l'adulte, qui présente un aspect clinique et une physiopathologie différents). Elle touche les enfants au niveau des mâchoires et sévit dans la zone intertropicale en zone d'endémie palustre, sous forme de petits foyers épidémiques. EPSTEIN et BARR ont montré que dans les cultures *in vitro* de cellules obtenues à partir du lymphome de Burkitt, apparaissait, au fur et à mesure des subcultures, un virus ayant l'allure d'un *Herpesviridae* (virus à ADN, icosaédrique à 162 capsomères, enveloppé). Très vite, il est apparu que ce nouveau virus infectait bien d'autres sujets que les enfants africains porteurs de tumeur de Burkitt : 90 % des sujets adultes, possèdent des anticorps anti-EBV, et l'infection par l'EBV se fait très tôt dans l'enfance, puisqu'à l'âge de 4 ans, un enfant sur deux, dans nos pays, présente déjà des anticorps.

La principale pathologie associée à la primo-infection (PI) de l'adulte est connue depuis l'Antiquité. Il s'agit de la mononucléose infectieuse (MNI). Elle s'observe surtout lorsque l'infection survient à l'âge l'adulte ou chez l'adolescent. Dans l'immense majorité des cas, la PI survient dans l'enfance, sans aucune maladie apparente. L'EBV est également associé à 2 types de cancers : les lymphoproliférations (B essentiellement) de l'immunodéprimé et une tumeur épithéliale de l'oropharynx : le cancer du cavum.

2.2. Mononucléose infectieuse

2.2.1. Description

C'est une maladie bénigne de l'adulte jeune, caractérisée par l'association de 3 éléments cliniques et de 3 éléments biologiques.

Les signes cliniques sont :

- la fièvre et la fatigue très marquées ;
- l'angine le plus souvent simple et exsudative, mais parfois à fausses membranes simulant une diphtérie ou une leucose aiguë ;
- les adénopathies, en particulier cervicales postérieures, quasi constantes et fréquemment associées à une splénomégalie.

De plus, en cas d'administration d'ampicilline, une éruption érythémateuse allergique s'observe souvent, contre-indiquant cet antibiotique.

Les signes biologiques sont :

- le syndrome mononucléosique : à la numération formule sanguine, existe une augmentation du nombre des éléments mononucléés, monocytes et lymphocytes, qui forment alors plus de 50% de la formule blanche. Associés aux lymphocytes et monocytes normaux, on observe dans le sang des lymphocytes anormaux, car de grande taille et hyperbasophiles, qui représentent au moins 10% des leucocytes. Le chiffre total des globules blancs, normal au tout début, n'est que modérément augmenté, dépassant rarement 20.000/mm³ ;
- la cytolysé hépatique : une augmentation du taux des enzymes d'origine hépatique, les transaminases, est observée dans presque tous les cas ;
- le troisième élément biologique est la présence transitoire d'anticorps particuliers dans le sérum. Ce sont des anticorps hétérophiles, dirigés vers d'autres espèces que l'homme : anticorps anti-globules rouges de mouton, anti-globules rouges de bœuf, anti-globules rouges de cheval. Ces anticorps sont décelés par des réactions d'agglutination dont le MNI test (agglutination sur lame de globules rouges formolés de cheval) ou la réaction de Paul-Bunel-Davidson.

Ces tests sont très rapides, mais manquent de sensibilité (20% de faux négatifs). Ils restent néanmoins utiles pour le diagnostic différentiel avec une leucémie aiguë en urgence, même si les sérologies EBV spécifiques ont tendance à les remplacer.

2.2.2. Complications

Elles sont très rares : encéphalite, myocardite, purpura, thrombopénie et rupture spontanée de la rate. La plus importante est une lymphoprolifération B potentiellement mortelle chez les sujets immunodéprimés. Cette lymphoprolifération est, dans un premier temps, polyclonale et régressive si l'on peut corriger l'immunodépression, puis elle peut évoluer pour son propre compte sur un mode monoclonal et malin, incontrôlable (lymphome B non hodgkinien).

2.2.3. Épidémiologie de la mononucléose infectieuse

Pour qu'apparaisse une mononucléose infectieuse, il faut un adulte jeune, sans anticorps anti-EBV, soumis à une contamination interhumaine directe, comme pour tous les herpès virus. La contamination salivaire joue un rôle important, à tel point qu'on a parlé pour la mononucléose infectieuse de "maladie des fiancés" ou "du baiser". La primo-infection de l'enfant, elle, est presque toujours inapparente, sans les éléments cliniques et biologiques de la mononucléose infectieuse.

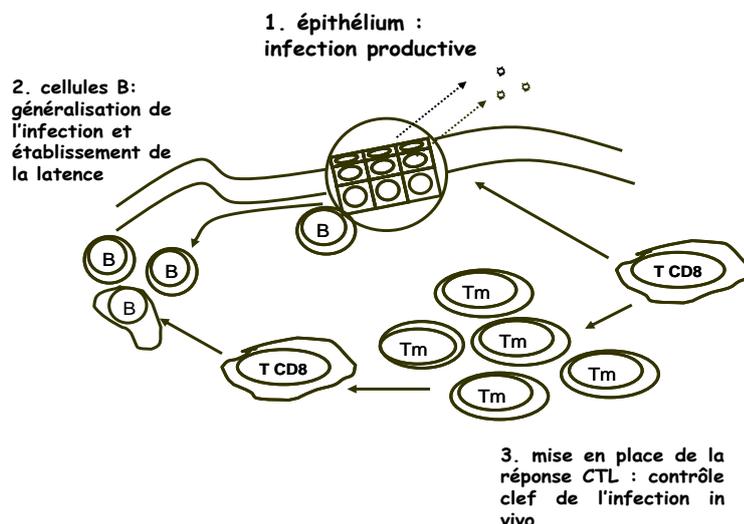
La mononucléose infectieuse est une maladie des « pays riches ». Dans les pays en développement, la promiscuité entraîne une primo-infection précoce à un âge où l'expression clinique de l'infection à EBV est très réduite. D'une façon générale, les infections humaines à *Herpesviridae* sont plus fréquentes et précoces parmi les classes socio-économiques défavorisées.

2.3. Physiopathologie de la mononucléose infectieuse et histoire naturelle de l'infection

La mononucléose infectieuse est une lymphoprolifération bénigne, du moins chez l'adulte immunocompétent.

Le virus infecte d'abord de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires, puisqu'on le retrouve à ce niveau à l'état infectieux. Il infecte aussi les lymphocytes B mais cette infection est abortive, avec un ADN viral présent sous forme d'épisome, mais un arrêt du cycle viral. Cette infection induit pourtant une prolifération polyclonale des lymphocytes B qui va elle-même stimuler une réponse immunologique sous forme d'une prolifération polyclonale de lymphocytes T CD8⁺ (cf. figure). C'est cette dernière qui est responsable du syndrome mononucléosique. Les lymphocytes anormaux hyperbasophiles sont des lymphocytes T CD8⁺ qui vont limiter la prolifération des lymphocytes B infectés. Les anticorps hétérophiles de la mononucléose infectieuse sont produits par les lymphocytes B infectés en phase de prolifération temporaire.

Les adénopathies et le syndrome mononucléosique reflètent donc la réaction immunitaire cellulaire des lymphocytes T CD8⁺ contre les lymphocytes B infectés par le virus. L'angine et l'hépatite seraient l'expression clinique des destructions cellulaires entraînées par cette réaction qui persiste sous la forme de lymphocytes T mémoires (Tm).

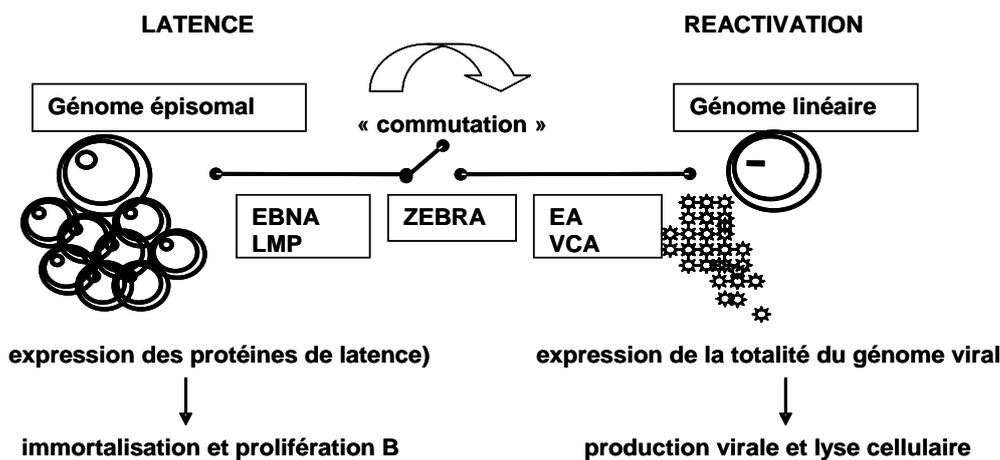


Une hyporéactivité des lymphocytes T, telle qu'on en voit au cours de divers déficits immunologiques (SIDA, traitement antirejet de greffe), va favoriser une mononucléose grave, prolifération sans frein de lymphocytes B infectés. D'abord polyclonale et réversible, cette lymphoprolifération B peut devenir monoclonale et alors irréversible et maligne, sous forme de lymphome B non-hodgkinien.

2.4. Infection latente et réactivation

Après la primo-infection, l'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B (un sur 10^6) sous la forme de quelques copies d'ADN génomique circulaire fermé (épisodes). Ces lymphocytes B s'en trouvent immortalisés et les épisodes viraux se dupliquent à chaque mitose. Cette infection latente s'accompagne de l'expression d'une partie du génome viral codant pour les antigènes de latence, dont les EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) et les LMP (*latent membrane protein*)

Sporadiquement, une minorité de lymphocytes B infectés de façon latente entrent en infection lytique, par expression d'une protéine virale transactivatrice appelée ZEBRA (cf figure). Il s'en suit l'expression des protéines tardives, structurales de l'EBV, dont la protéine de capsid VCA (*viral capsid antigen*) et les glycoprotéines d'enveloppe. Ainsi sont fabriqués et libérés des virus infectieux. Par ce processus, des sujets sains en réactivation excrètent sporadiquement du virus dans leur salive et le transmettent à d'autres personnes.



2.5. EBV et cancer

2.5.1. Lymphoproliférations

2.5.1.1. Lymphoproliférations de l'immunodéprimé

Ce sont aujourd'hui les cancers liés à l'EBV les plus fréquents sous nos contrées. Les personnes immunodéprimées sont en effet exposées au risque de lymphome B, hodgkinien ou non-hodgkinien, après primo-infection EBV ou réactivation d'une infection latente, provoquée le plus souvent par un déficit de l'immunité cellulaire T. Ainsi, les lymphomes post-transplantation (LPT) induites par l'EBV sont, avec l'infection par le CMV l'une des deux principales complications infectieuses du sujet transplanté, en particulier de l'allogreffé de moelle/CSH.

2.5.1.2. Lymphome de Burkitt «africain»

L'EBV n'est probablement pas le seul élément responsable du lymphome de Burkitt africain. Le point commun à tous les lymphomes de Burkitt est en effet une anomalie chromosomique : des translocations qui font passer l'oncogène *myc* situé dans le chromosome 8 sous le contrôle des promoteurs très puissants des immunoglobulines des chromosomes 14, 2 ou 22 (translocations 8:14 ; 8:2 ; 8:22).

On pense que cette translocation est le résultat accidentel d'une multiplication prolongée et intense des lymphocytes B sous l'influence du génome viral et du paludisme endémique.

2.5.2. Carcinome nasopharyngé

Le carcinome nasopharyngé (CNP) est une tumeur épithéliale, la première cause de cancer chez les Chinois de la région de Canton, même quand ils ont émigré dans un autre pays. Les cellules épithéliales malignes contiennent toutes le génome de l'EBV. On soupçonne l'intervention d'un facteur alimentaire dans la détermination de cette tumeur, associée à une participation éventuelle du virus. Un titre élevé d'IgA anti- VCA est un signe prédictif de ce cancer.

2.6. Diagnostic virologique de l'infection à EBV et de la mononucléose infectieuse

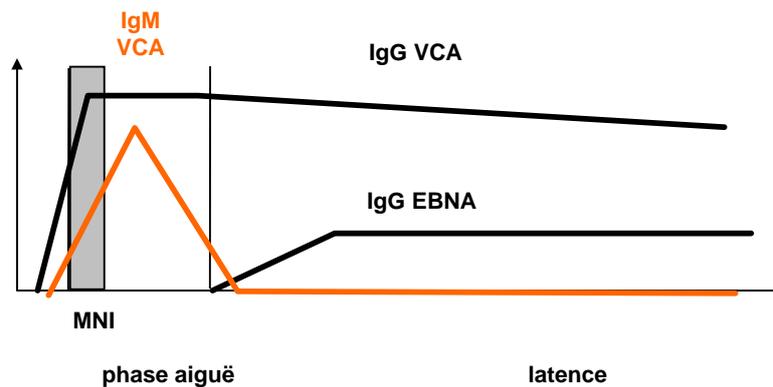
2.6.1. Diagnostic direct

L'isolement du virus dans la gorge ou dans les globules blancs est impraticable en virologie courante car ce virus ne se multiplie *in vitro* que dans les lymphocytes B et sans donner d'effet cytopathique. L'isolement se fait par un test de transformation des lymphocytes de sang de cordon ombilical en cellules lymphoblastoïdes, après inoculation de lymphocytes ou de salive du patient.

Il est en pratique bien plus aisé soit de détecter le génome du virus par PCR quantitative, soit de mettre en évidence dans des biopsies tumorales des antigènes viraux de « latence » par immunohistochimie ou des ARN viraux (les EBER) par hybridation *in situ*.

2.6.2. Diagnostic indirect

C'est le sérodiagnostic spécifique de l'EBV. Il est possible de titrer les anticorps anti-EBV, mais l'élévation du titre de certains d'entre eux échappe souvent aux investigations du fait que la mononucléose infectieuse débute très progressivement : ainsi les anticorps VCA (contre l'antigène de la capsid virale) sont en général à leur titre maximal (au plateau) dans le premier sérum, et on ne peut donc plus observer d'élévation de titre à l'examen comparatif des 2 sérums. Cependant, d'autres anticorps anti-EBV, les anticorps EBNA (contre un antigène nucléaire) sont d'apparition beaucoup plus tardive et particulièrement utiles pour le diagnostic. Ainsi, la présence dans le sérum d'anticorps VCA sans anticorps EBNA évoque une primo-infection récente, ce que peut confirmer la mise en évidence d'anticorps VCA de la classe des IgM (cf figure)



	IgM VCA	IgG VCA	IgG EBNA
Sujet non infecté	-	-	-
Primo-infection	+	+	-
Infection ancienne	-	+	+

2.6.3. Diagnostic de la mononucléose infectieuse

Il repose sur la recherche des anticorps hétérophiles par MNI test et sur le diagnostic indirect spécifique de l'EBV : IgG VCA positives et IgG EBNA négatives, avec confirmation par la présence d'IgM VCA. Le diagnostic différentiel de la mononucléose infectieuse est pour l'essentiel le syndrome mononucléosique de la primo-infection à CMV, à HIV, ou de la toxoplasmose.

2.6.4. PCR dans le cadre du suivi des greffes à risque de lymphoproliférations B induites par l'EBV. Dans toute situation à risque de LPT, on surveille périodiquement le niveau de la charge virale EBV par PCR en temps réel dans le sang total (ou dans les lymphocytes sanguins) : passé un certain seuil (variable selon le niveau d'immunosuppression), on craint la constitution d'un lymphome B, qu'on s'efforce d'éviter en réduisant, si possible, l'immunodépression ou en administrant des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes B transformés (anti-CD20).

2.7. L'EBV outil de laboratoire

Il sert à immortaliser les lymphocytes B de sujets atteints de maladies génétiques intéressantes à explorer et permet ainsi la constitution de banques cellulaires dans le cadre des centres de ressources biologiques.

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 et au carcinome nasopharyngé.

3. HERPESVIRUS HUMAIN 6 (HHV-6)

Découvert dans le sang de sujets immunodéprimés (SIDA notamment) il se multiplie dans les lymphocytes T CD4+ en culture de cellules, avec un effet cytopathique marqué. Il est largement répandu dans la population. La primo-infection survient le plus souvent entre 6 mois et 2 ans et est le plus souvent asymptomatique. En dehors de la sixième maladie (éruptive) ou exanthème subit du nourrisson, cette primo-infection est responsable d'un tiers des convulsions fébriles de l'enfant.

L'HHV-6 est leucotrope, mais également neurotrope, et hépatotrope. C'est aussi un virus opportuniste car responsable, chez l'immunodéprimé d'encéphalites ou de pneumopathies. Chez le greffé de moelle/CSH, il est également responsable de syndromes fébriles accompagnés d'insuffisance médullaire, avec anémie. Il est responsable d'hépatites aiguës, surtout chez l'enfant, où il a été mis en cause dans des cas d'hépatite fulminante. Ces divers tropismes le rapprochent donc du CMV (CMV et HHV-6 sont classés dans la même sous-famille, celle des *Betaherpesvirinae*) et de l'EBV.

L'HHV-7, proche du HHV-6, est très largement répandu et paraît "orphelin" de maladie.

4. HERPESVIRUS HUMAIN 8 (HHV-8)

Identifié initialement par des fragments de séquence génomique, ce nouvel herpès virus apparaît proche de l'EBV, comme lui ayant un pouvoir oncogène et étant classé dans la sous-famille des *Gammaherpesvirinae*. 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 de Castleman, pour lesquelles un rôle causal, au moins partiel, du virus est très vraisemblable.

Ce virus semble transmis par voie communautaire (salivaire) chez les enfants et, plus tard dans la vie et pour une part du moins, par voie sexuelle. Sa prévalence est faible, de l'ordre de quelques % dans nos régions, alors qu'il est beaucoup plus répandu en Afrique (prévalence de 50% en Ouganda) avec acquisition avant la puberté, ce qui confirme la transmission communautaire intrafamiliale.

L'HHV-8 est un virus opportuniste pathogène chez les personnes immunodéprimées, greffés d'organes, malades du SIDA. Chez le receveur de greffe de rein séropositif notamment, 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.

GENERALITES SUR LES VIRUS RESPIRATOIRES

Les virus respiratoires sont les virus qui ont pour **organe-cible principal l'arbre respiratoire**. Il peut s'agir de la partie haute de l'arbre respiratoire (rhinite, pharyngite, rhinopharyngite, laryngite) ou de la partie basse (bronchite, pneumonie, bronchopneumopathie).

La plupart des infections à virus respiratoires sont des **infections localisées** au niveau de la muqueuse respiratoire. La porte d'entrée et l'organe cible étant confondus, **l'incubation de la maladie est courte** (quelques jours).

Toutes ces infections surviennent habituellement tôt dans l'enfance et durant la saison froide et humide. Les virus entrent par inhalation, se multiplient dans l'épithélium respiratoire et sont excrétés dans les sécrétions respiratoires. Ainsi, **leur transmission se fait essentiellement par voie respiratoire, avec une forte contagiosité**.

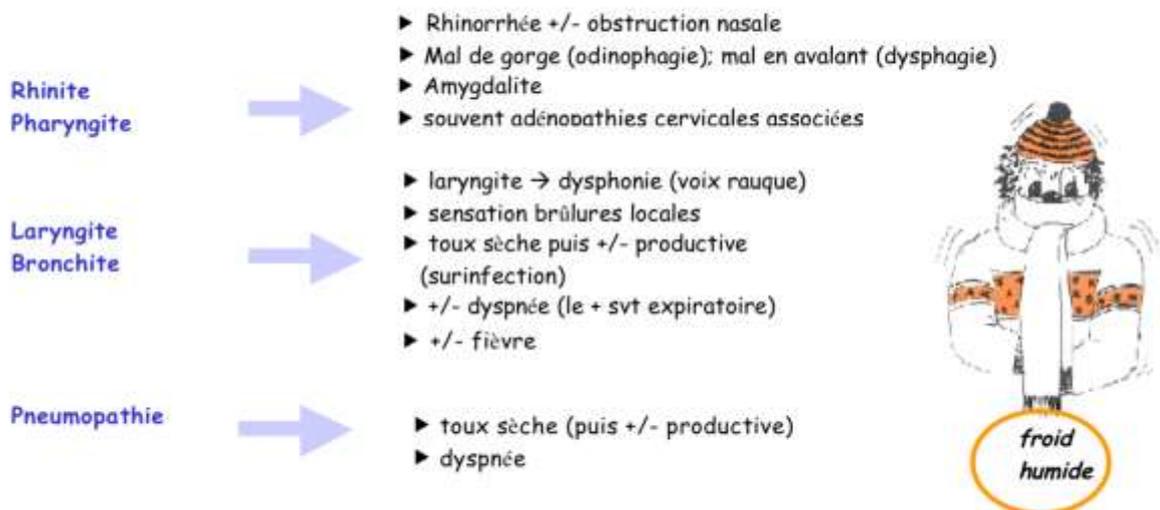
Nous étudierons ici :

- le virus de la **grippe** ou virus influenza,
- les **paramyxoviridae** (virus de la rougeole, virus des oreillons, virus respiratoire syncytial (VRS), virus parainfluenza, métapneumovirus),
- les **adénovirus**, les **rhinovirus**, les **coronavirus**, et les **bocavirus**

A l'exception des adénovirus et des bocavirus (virus à ADN, nus) et des rhinovirus (virus à ARN nus), il s'agit de virus à ARN pourvus d'une enveloppe.

Le diagnostic est presque toujours **direct** :

- recherche d'Ag viraux sur prélèvements respiratoires (immunofluorescence) (de moins en moins)
- **recherche de l'ARN ou ADN génomique par biologie moléculaire (« PCR » pour polymérase chain reaction). Il existe de nouveaux tests diagnostiques « multiplex » qui permettent, sur un seul prélèvement respiratoire de rechercher plusieurs virus (et bactéries) simultanément par PCR.**



LE VIRUS DE LA GRIPPE OU VIRUS INFLUENZA

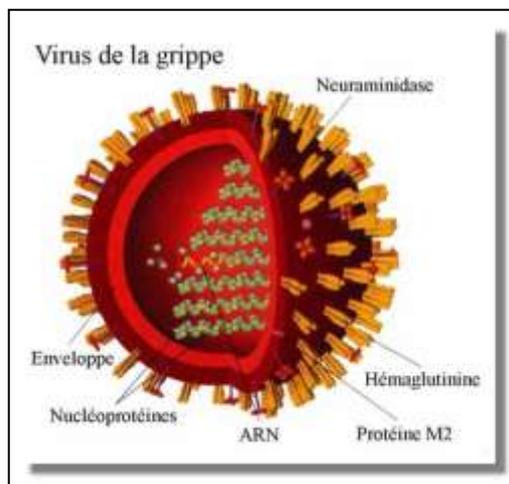
On parle chez l'homme de **grippe** « **saisonnière** » pour les virus qui circulent lors des épidémies annuelles (virus H1N1, H3N2, B) et de **grippe** « **aviaire** », pour les virus qui infectent principalement l'espèce aviaire, mais qui peuvent donner des cas sporadiques de transmissions humaines (virus H5N1, H7N9...)

1. Virus de la grippe

Les virus de la grippe ou *orthomyxovirus influenzae* (virus influenza) appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae*. Il existe trois types de virus grippaux: A, B et C.

Le virus de type A est le seul responsable de pandémies.

Les espèces sensibles sont les mammifères terrestres et marins et surtout **l'espèce aviaire qui représente LE réservoir de la diversité génétique virale.**



1.1. Génome viral

Le virus de la grippe est un virus à ARN, enveloppé. **L'ARN est présent sous forme segmentée (8 segments pour le type A).** C'est ce caractère segmenté du matériel génétique du virus qui favorise les **réassortiments génétiques (échanges de segments d'ARN).**

1.2. Enveloppe virale

L'enveloppe virale dérive de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Elle porte deux glycoprotéines virales principales, en forme de spicules : **l'hémagglutinine (H ou HA)**, et la **neuraminidase (N ou NA)**.

Au total, 16 hémagglutinines et 9 neuraminidases sont recensées dans l'espèce aviaire, avec différentes combinaisons possibles HxNx.

L'hémagglutinine permet l'attachement du virus à la membrane cytoplasmique des cellules hôtes par l'intermédiaire d'un **récepteur cellulaire qui est l'acide sialique.**

La **neuraminidase lyse l'acide sialique** qui, en fin de cycle répliatif viral, retient les nouvelles particules virales bourgeonnant à la surface de la cellule ; elle permet ainsi leur détachement de la cellule. Elle est également la cible des principaux traitements antiviraux (**inhibiteurs de neuraminidase comme le Tamiflu®**).

L'infection entraîne la production d'anticorps (Ac) dirigés contre l'hémagglutinine et la neuraminidase. Ces **anticorps sont dits « neutralisants »** car ils vont s'opposer à la multiplication virale. C'est ce principe de production d'Ac qui est utilisé pour la vaccination.

2. Diversité génétique

Après une épidémie de grippe HxNx, l'hiver suivant, la plupart des sujets ont des anticorps anti-Hx ou anti-Nx ce qui crée une barrière immunitaire vis-à-vis du virus de l'épidémie précédente. Mais les virus influenza présentent une **diversité génétique** qui leur permet de contrer le système immunitaire.

Cette diversité génétique s'exprime selon 2 niveaux d'intensité:

- **des modifications légères par mutation ponctuelle, appelées « glissement » ou « dérive »** : elles sont à l'origine de **nouveaux variants**
- **des modifications importantes par réassortiment (échange de gène) appelées « cassure » ou « saut »** : elles sont à l'origine de **nouveaux sous-types** ; elles modifient complètement la constitution antigénique de la neuraminidase et/ou de l'hémagglutinine et sont responsables des pandémies.

2.1. Glissement ou dérive

Les glissements antigéniques concernent les virus influenza A et B.

Ce sont des modifications mineures favorisées par le caractère infidèle de l'ARN polymérase virale qui n'a pas de mécanisme de relecture ni de correction d'erreur et qui laisse ainsi apparaître des **mutations ponctuelles**, en particulier sur le gène de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase.

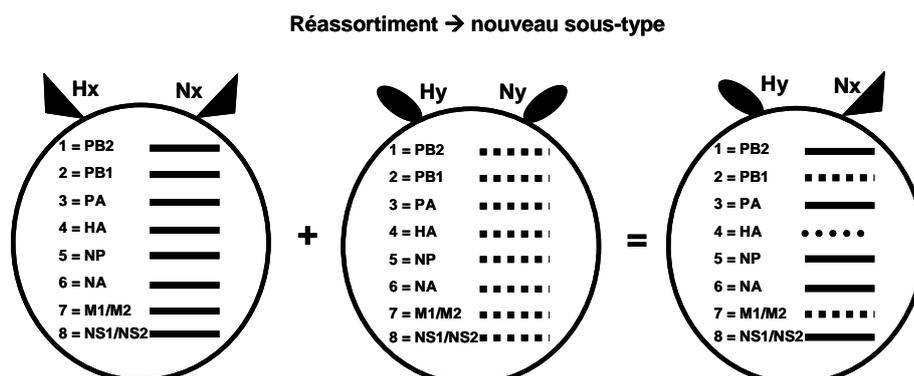
Ces mutations donnent des épidémies limitées car le système immunitaire reste partiellement efficace ; mais elles **nécessitent de ré-évaluer, tous les ans, la composition du vaccin trivalent** (la nouvelle composition vaccinale est décidée généralement en février pour mise à disposition du vaccin en octobre de la même année, en prévention de l'épidémie de l'hiver prochain).

2.2. Cassure ou saut antigénique (réassortiment)

Ces modifications antigéniques majeures de l'hémagglutinine ou de la neuraminidase ne concernent que les virus de type A, et font apparaître de nouveaux **sous-types**.

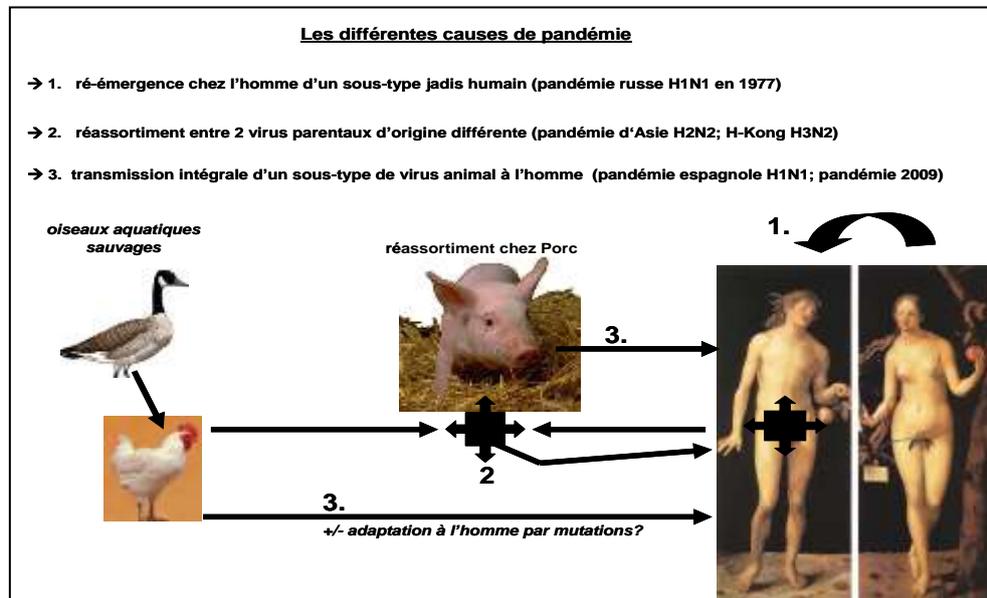
Ce sont des modifications brutales, qui correspondent à des remaniements génétiques beaucoup plus importants que des mutations ponctuelles : ce sont des **"réassortiments" génétiques, c'est à dire des échanges complets de gènes entiers**.

Ces échanges se font entre des virus influenza A issus d'espèces différentes (porcs, oiseaux, homme). **Le porc**, qui possède des récepteurs à la fois pour les virus influenza A aviaires et pour les virus influenza A humains, est un hôte intermédiaire où peuvent se faire les réassortiments génétiques.



3. Causes de pandémie

Le risque pandémique persistant peut être associé à des réassortiments (en particulier chez le porc ; éventuellement chez l'homme), à la ré-émergence d'un sous-type ancien et pour lequel nous n'avons plus de mémoire immunitaire, où à la transmission directe d'un virus de l'animal à l'homme.



4. Epidémiologie – Les grandes pandémies

La grippe est une maladie qui sévit essentiellement sous forme épidémique, d'importance inégale d'une année sur l'autre, entre octobre et avril (avec un pic le plus souvent fin janvier- début février). Différents sites internet permettent de suivre l'évolution de la grippe (site de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), site du ministère des affaires sociales et de la santé).

Les épidémies de grippe saisonnière sont annuelles contrairement aux pandémies qui auraient lieu tous les 10 à 40 ans et affecteraient plus de la moitié de la population avec un taux de mortalité élevé.

La grippe saisonnière touche 2 à 8 millions de personnes en France chaque année.

Pour info

Trois importantes pandémies sont apparues au XX^{ème} siècle :

- la pandémie de 1918 (grippe espagnole) due au virus H1N1; ce virus a persisté pendant quarante ans, a disparu puis a ré-émergé en 1977 pour donner l'épidémie de grippe russe.
- la pandémie de 1957 (grippe asiatique) due au virus H2N2 qui a persisté une dizaine d'années.
- la pandémie de 1968 (grippe de Hong-Kong) due au virus H3N2 qui circule toujours actuellement.

La dernière pandémie de grippe a eu lieu en 2009 avec un nouveau variant H1N1 différent de celui qui re-circulait depuis 1977. Ce nouveau virus A(H1N1)pdm09 est un quadruple réassortant chez le porc (réassortiment entre 1 virus humain, 1 virus aviaire et 2 virus porcins).

Depuis 2009, circulent les 3 virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B à des proportions variables d'une année à l'autre.

La dernière épidémie (2015-2016) a été longue et tardive; 71% des virus détectés étaient de type B et 1050 cas de grippe sévère (liée à un virus de type A dans 60% des cas) ont été signalés à l'institut national de veille sanitaire (InVS) avec un taux de mortalité de 16% (167 cas) : la moitié de ces patients avait entre 15 et 64 ans et 39% avaient 65 ans et plus; 58% des patients déclaraient ne pas être vaccinés, et 16% déclaraient avoir été vaccinés (notion de vaccination non renseignée pour 26%). On ne retrouvait aucun facteur de risque de grippe sévère dans plus de 20% des cas. Enfin, la couverture vaccinale des personnes à risque durant cette épidémie était estimée à 48% de la population.

5. Physiopathologie

La grippe saisonnière classique est l'exemple même d'une maladie localisée, bien qu'on observe des signes généraux très diffus et très intenses.

Le virus pénètre par voie respiratoire (salive, postillons, toux) et se multiplie aussitôt dans l'arbre respiratoire cilié (qui va du nez jusqu'aux bronchioles). Sauf exception, il n'y a pas de virémie (pas de passage du virus dans le sang) et la multiplication virale reste localisée; d'où la brièveté de l'incubation, de 1 à 2 jours.

Cette réplication virale donne une nécrose de l'épithélium respiratoire cilié qui s'accompagne d'hypersécrétion de mucus bronchique.

6. Clinique de la grippe humaine saisonnière

6.1. Symptomatologie clinique

- La grippe touche plus les enfants que les adultes et ce sont souvent les enfants qui sont touchés en premier et qui entraînent la diffusion du virus dans la population.
- Les personnes âgées » représentent moins de 15% de l'ensemble des grippés; mais elles sont plus fragiles et risquent plus d'en mourir.
- La contamination se fait 1 à 2 jours avant les signes cliniques et jusqu'à 4-5 jours après le début des symptômes. La durée de portage et la charge virale sont plus élevées chez les enfants et les sujets immunodéprimés.

Il existe des **formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques** de grippe saisonnière ce qui pose le problème de la transmission.

La forme symptomatique classique survient **brutalement**.

Après une incubation de 1 à 3 jours, apparaît soudainement une fièvre à **40°C**, accompagnée de douleurs diffuses (**polyalgies**), avec céphalées, arthralgies (rachialgies, lombalgies), myalgies.

Le malade a parfois l'impression d'être roué de coups.

Il existe des signes respiratoires, mais ils peuvent être discrets : un écoulement nasal (**rhinorrhée**), une **toux sèche**, parfois des **douleurs pharyngées**. Chez le jeune enfant une **otite** peut être associée, et l'intensité de la fièvre peut déclencher une crise convulsive.

L'examen physique est habituellement négatif, contrastant avec l'intensité des signes généraux. L'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale ainsi que la radiographie pulmonaire.

Trois à 5 jours plus tard tout est rentré dans l'ordre, et la fièvre a disparu, du moins dans les formes simples. Il existe parfois une reprise de la fièvre après un intervalle libre : c'est le classique « V grippal » de la courbe thermique qui s'observe surtout en cas de complications secondaires comme les surinfections bactériennes.

Ainsi la grippe donne un syndrome fébrile de durée limitée avec classiquement une fièvre élevée d'apparition brutale et des algies sévères qui entraînent l'alitement.

6.2. Mortalité liée à la grippe saisonnière

Le taux de mortalité est classiquement de 0,1 % des malades. D'après les données de 2000 à 2006 on estime qu'il y aurait en fait 7500 décès annuels, la moitié liés à la grippe, l'autre moitié correspondant à des décès indirects (en particulier des décompensations de pathologies sous-jacentes).

La mortalité de la grippe est essentiellement liée aux 2 principales complications: surinfection bactérienne et grippe maligne.

6.2.1. Surinfection bactérienne

C'est surtout en cas de surinfection bactérienne que l'on voit le classique V grippal de la courbe thermique, et une hyperleucocytose à polynucléaires : les bactéries commensales de l'arbre respiratoire supérieur profitent de la destruction de l'épithélium respiratoire ("tapis muco-ciliaire") pour descendre dans l'arbre respiratoire inférieur, normalement stérile (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria*,...). Une antibiothérapie est alors tout à fait justifiée

6.2.2. Grippe maligne

Il s'agit d'une **pneumopathie purement virale** qui associe à la nécrose de la muqueuse respiratoire ciliée, un œdème hémorragique massif qui remplit complètement les alvéoles. C'est la réponse immune avec la sécrétion inappropriée de cytokines (protéines régulatrices du système immunitaire), qui est tenue responsable de la grippe maligne. Elle survient surtout sur des terrains à risque, en particulier dans les insuffisances cardiaques et respiratoires et durant la grossesse.

6.3. Sujets à risque

Certains sujets sont à risque de faire des gripes saisonnières sévères voire mortelles : **les femmes enceintes, les sujets obèses, les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou les sujets présentant des pathologies sous-jacentes sévères :**

- * Maladies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, ...)
- * Maladies respiratoires chroniques (mucoviscidose, bronchite chronique, ...)
- * Maladies métaboliques (diabète, ...)
- * Maladies rénales (néphropathies chroniques, ...)
- * Affections neurologiques (épilepsie, ...),
- * immunodéprimés (transplantés, dialysés, HIV+...)
- * drépanocytose, ...

La vaccination est ainsi recommandée pour ces sujets (voir chapitre 10.2)

8. Grippe aviaire

Le réservoir aviaire des virus influenza A est constitué surtout par les **oiseaux aquatiques, sauvages, migrateurs** qui peuvent facilement contaminer les oiseaux domestiques (poules, canards). La grippe peut être hautement pathogène pour l'espèce aviaire ou au contraire totalement asymptomatique, comme chez le canard sauvage.

Sur les centaines de souches de virus grippaux aviaires A, certains ont provoqué des rares infections humaines (H5N1, H5N6, H5N8, H5N9 et H7N7, H7N9 et H9N9 et) par contact étroit avec la volaille ou l'environnement contaminé. La transmission inter-humaine reste exceptionnelle.

- *le virus H5N1 (détecté pour la 1^{ère} fois chez l'homme en 1996) donne un tableau grippal classique avec évolution vers une insuffisance respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle, et vers une infection systémique possible avec diarrhée voire encéphalite. Le virus peut ainsi être détecté dans sécrétions respiratoires, les selles, le LCR, le sérum.*

En mai 2016, l'OMS rapportait 850 cas cumulés de grippe aviaire H5N1 ayant contaminé l'homme depuis 2003, dont 449 décès (53% de mortalité). Les pays les plus concernés sont : 1) l'Égypte avec 350 cas 2) l'Indonésie avec 199 cas) 3) le Vietnam avec 127 cas. On note de moins en moins de cas en Asie (0 cas déclarés en 2016, et 6 en 2015).

- *En mars 2013 sont apparus en Chine des cas humains de **grippe H7N9** qui donne également des tableaux cliniques sévères. Au total 790 cas ont été répertoriés dont 378 décès.*

Fab'entech est une société lyonnaise fondée en 2009 par un ancien cadre de Sanofi et spécialisée dans le traitement des maladies infectieuses émergentes. Elle propose des solutions d'immunothérapie passive anti-infectieuse, basées sur les **anticorps polyclonaux spécifiques** hautement purifiés pour apporter des solutions thérapeutiques aux pays, industrialisés ou émergents, devant faire face à des risques de pandémies et de maladies infectieuses émergentes : gripes aviaires H5N1 et H7N9, virus Ebola, maladies respiratoires liées aux Coronavirus,... Ainsi, le premier produit de la société qui est déjà disponible cible la grippe aviaire H5N1 pour un usage compassionnel et pour des stocks de précaution en Asie.

9. Diagnostic au laboratoire

9.1. Indications

En pratique, on a rarement recours au diagnostic virologique de la grippe. Les principales indications sont :

- les suspicions de grippe chez la femme enceinte
- les formes graves
- les formes bénignes ou sévères mais pour lesquelles il est nécessaire d'isoler le virus pour l'étudier (dans les réseaux de surveillance par exemple)
- les essais cliniques (par exemple pour étudier l'efficacité d'un vaccin antigrippal ou d'une chimiothérapie antivirale)

9.2. Diagnostic direct

Il se fait, au début des signes cliniques, par **écouvillonnage nasal** (*ne pas faire de prélèvement de gorge ; celle-ci n'est pas tapissée par l'épithélium respiratoire cilié et donc il n'y a pas de virus*). Ces virus sont fragiles, d'où l'importance du milieu de transport.

Le diagnostic direct repose soit sur l'inoculation sur culture cellulaire (non effectué en routine), soit sur la détection des Ag viraux (immunofluorescence, immunochromatographie), soit surtout sur la **détection d'une fraction du génome viral par biologie moléculaire (PCR)**.

A noter qu'il existe des **TROD** (test rapide d'orientation diagnostique) qui peuvent être utilisés « au lit du malade » avec 1 résultat en 30mn (ex : Sofia® de chez Ingen ou BD Veritor® de BD). Ces tests sont de sensibilité variables (en moyenne 62%) : ils sont plus efficaces chez les enfants (charge virale élevée) et pour les type A. Leur spécificité est de 100%. Ils sont recommandés en période épidémique dans les collectivités de personnes âgées.

9.3. Diagnostic indirect (sérologie)

Le sérodiagnostic (=sérologie) est inutile en pratique courante. Il se fait sur l'analyse de 2 sérums espacés de 3 semaines (on recherche une élévation significative du taux des anticorps) et le résultat arrive tardivement au moment de la convalescence.

10. Traitement et prévention de la grippe

10.1. Traitement symptomatique

Le traitement est essentiellement symptomatique (réhydratation ; antipyrétiques). Une antibiothérapie sera prescrite seulement si l'on a des signes objectifs en faveur d'une surinfection bactérienne débutante

10.2. Vaccination

Conformément aux recommandations émises par l'OMS, les vaccins contre la grippe saisonnière sont **trivalents** et s'adressent aux virus : **A(H1N1)pdm09** , **A(H3N2)** et **B**.

Ce sont des vaccins trivalents inactivés (le virus est le plus souvent obtenu en culture sur œuf de poule embryonné). Cinq principaux vaccins sont disponibles en France (aggripal®, influvac®, fluarix®, immunogrip® et vaxigrip®).

La vaccination est durable tout au long de l'hiver ; elle nécessite au moins 1 injection annuelle (IM ou sous cutanée profonde). Son taux de protection est variable, généralement autour de 60-70%.

La vaccination n'est pas obligatoire mais il est conseillé de la faire chez les sujets à risque.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HSCP) recommande de vacciner :

- **Les personnes âgées de plus de 65 ans**
- **Tout individu âgé de plus de 6 mois souffrant d'affections chroniques sévères** : maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, maladies métaboliques, maladies rénales, affections neurologiques...
- **L'entourage familial de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave** (prématurés, cardiopathie congénitale, pathologies pulmonaires, neurologiques, musculaires,...)
- **Les patients atteints de déficit immunitaire grave** (greffés; infection HIV)
- **Les femmes enceintes**
- **Les sujets obèses (IMC \geq 40kg/m²)**
- **Les agents de santé en contact avec des personnes à haut risque**

10.3. Les antiviraux

On utilise des inhibiteurs de la neuraminidase des virus de la grippe A et de la grippe B.

Le zanamivir (Relenza®), peu utilisé, est administré en pulvérisation par voie respiratoire (bronchique ou nasale). Il n'est prescrit que chez l'adulte à titre curatif.

L'oseltamivir (Tamiflu®) se donne par voie orale ; il peut être prescrit à titre **curatif** chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an, ainsi qu'à titre **préventif** chez l'adulte.

La posologie du Tamiflu chez l'adulte en curatif est de 2 x 75mg/j pendant 5 jours en curatif, et pendant 10 jours en préventif. Il est responsable de rares troubles gastro-intestinaux (nausées).

Il doit être prescrit dans les 48 heures qui suivent le contage (à titre préventif) ou dans les 48 heures qui suivent l'apparition des signes cliniques (à titre curatif).

Il est actuellement prescrit systématiquement **à toute personne présentant une forme grave de grippe, à toute personne présentant des facteurs de risque, et à toute femme enceinte quel que soit le trimestre de grossesse.**

POINTS A RETENIR

- Les virus de la grippe A et de la grippe B sont des virus à ARN segmenté
- Ce sont des virus enveloppés qui portent à leur surface deux glycoprotéines qui induisent la production d'anticorps neutralisants protecteurs : l'hémagglutinine (impliquée dans l'attachement du virus à la cellule) et la neuraminidase (impliquée dans le détachement de la particule virale ; cible thérapeutique).
- La grippe est une infection virale localisée, ayant pour cible l'épithélium respiratoire cilié.
- Les virus grippaux ont des variations antigéniques : mutations ponctuelles et réassortiments
- Les causes possibles de pandémies sont : 1) les réassortiments en particulier chez le porc ; 2) la ré-émergence d'un sous-type ancien 3) la transmission directe de l'animal à l'homme (avec adaptation à l'homme d'une souche aviaire ou autre).
- L'obésité est un nouveau facteur de risque de grippe, découvert dans le cadre de la pandémie grippale de 2009
- Toute femme enceinte grippée doit être traitée quel que soit le trimestre de grossesse.
- Les vaccins de la grippe saisonnière sont réactualisés tous les ans en février ; ils sont trivalents (AH1N1, AH3N2 et B), et sont à administrer tous les ans aux sujets fragiles et aux personnels soignants
- Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes et les sujets obèses, en plus des sujets à risque classiques (>65 ans, patho sous-jacentes...)
- Des cas sporadiques de passage de souches aviaires (H5N1, H7N9) directement à l'homme, sans passer par le porc sont observés surtout en Asie, avec un taux élevé de mortalité.

VIRUS RESPIRATOIRES EN DEHORS DU VIRUS DE LA GRIPPE

1. LE VIRUS DE LA ROUGEOLE

Le virus de la rougeole appartient à la famille des *Paramyxoviridae*.

La contamination se fait par voie respiratoire. La rougeole est une virose généralisée, à point de départ respiratoire. Le virus diffuse par virémie et possède un tropisme respiratoire, lymphocytaire et nerveux.

1.1. Manifestations cliniques

La rougeole

Le virus de la rougeole (ou virus morbillieux) donne une infection presque toujours **symptomatique avec éruption**.

- **La phase d'incubation est silencieuse et 10 jours,**
- **Puis la phase d'invasion** est marquée par une fièvre élevée à 40°C et deux signes particuliers évocateurs : le **catarrhe oculo-naso-pharyngé et l'érythème** (« éruption » muqueuse) : l'enfant a un larmoiement, le nez qui coule, une hypersécrétion des voies respiratoires avec une laryngite (toux rauque); s'y associe parfois une bronchite voire une diarrhée. L'érythème est fugace, mais pathognomonique, c'est le signe de **Köplik**. Il s'agit de petites taches blanches “ en grains de semoule ” sur un fond érythémateux, situées sur la face interne des joues au niveau des prémolaires.
- **La phase d'état survient 14 jours après le contagage avec un exanthème** (éruption cutanée) constitué d'une **éruption maculopapuleuse** diffuse (exanthème morbilliforme), qui débute à la face et derrière les oreilles.

Les complications

La fréquence et la sévérité de ces complications dépendent de l'âge (gravité avant un an) et du terrain (gravité dans les pays en voie de développement et en cas d'immunodépression).

Dans les pays industrialisés, les complications les plus fréquentes sont **la diarrhée**, les **otites** et les **pneumopathies** (souvent par surinfection bactérienne).

Les **complications neurologiques sont rares, mais très sévères** (l'encéphalite aiguë post-infectieuse et la panencéphalite sclérosante subaiguë).

Il faut noter la gravité de la rougeole chez les patients **immunodéprimés**: malgré l'absence fréquente d'éruption, l'infection peut se compliquer d'une **pneumonie interstitielle ou d'une encéphalite**.

Dans les pays du sud, la malnutrition et la survenue de l'infection avant l'âge de 1 an expliquent la mortalité élevée de la rougeole (5-15% ; > 300.000 morts/an). L'éruption est plus sévère et les surinfections bactériennes sont fréquentes avec des bronchopneumopathies et de la diarrhée. De plus, la conjonctivite (à l'origine du larmoiement banal dans les pays industrialisés), induit des cécités dans les pays en voie de développement, en raison du déficit en vitamine A et de surinfections bactériennes.

1.2. Traitement et prévention

En cas de maladie, il n'y a pas de traitement antiviral spécifique, le traitement est donc symptomatique et inclut notamment le traitement des surinfections bactériennes.

La prévention est fondée sur la vaccination.

Le vaccin est un **vaccin à virus vivant atténué**, injectable, disponible en France sous deux formes : monovalent (Rouvax®) ou trivalent associé aux vaccins contre les oreillons et la rubéole : c'est le ROR (Priorix® ou ROR Vax®).

Comme tout vaccin à virus vivant, il est **contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et déconseillé chez les femmes enceintes**.

Le taux actuel de couverture vaccinale est encore insuffisant pour éliminer la maladie, et un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés.

Dans le cadre d'une politique d'élimination de la rougeole, les recommandations vaccinales sont d'utiliser le **ROR** selon les schémas suivants:

- **Nourrissons : 1 dose du vaccin trivalent à 12 mois et une 2ème dose entre 16 et 18 mois** (pour les enfants accueillis en collectivité avant l'âge de 1 an : 1 dose à 9 mois et une 2ème dose entre 12 et 15 mois)
- **Les personnes nées depuis 1980** devraient avoir reçu au total **deux doses** de vaccin trivalent en respectant un délai minimum d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies (vaccination de rattrapage).
- En cas de contage chez un sujet non vacciné, **1 dose** de vaccin est recommandée en urgence, **dans les 72 heures** pour atteindre un total de 2 doses.

1.3. Diagnostic virologique

Le diagnostic virologique n'est **généralement pas nécessaire en pratique médicale courante** puisque la clinique est très évocatrice. Cependant il est utile pour un diagnostic de certitude devant une forme atypique, en particulier pour distinguer rougeole et rubéole chez une femme enceinte ou dans l'entourage d'une femme enceinte.

1.3.1. Diagnostic indirect : la sérologie

C'est la méthode diagnostique de choix : recherche d'IgM spécifiques dans un sérum prélevé en phase aiguë.

1.3.2. Diagnostic direct

La recherche du virus sur les cellules respiratoires (frottis nasal, aspiration nasopharyngée) s'effectue par biologie moléculaire (**PCR**)

2. LES OREILLONS

Le virus des oreillons ou virus ourlien appartient à la famille des *Paramyxoviridae*.

Il ne donne aucune manifestation respiratoire mais un tropisme particulier pour le système glandulaire et le système nerveux central

2.1. Manifestations cliniques

La transmission est inter-humaine directe par voie aérienne. Il y a d'abord une phase de multiplication virale dans la muqueuse respiratoire, habituellement sans signes cliniques. Puis le virus diffuse par virémie dans tout l'organisme (on le retrouve dans les urines) toujours sans signes cliniques.

C'est après une **incubation de 18-21 jours** qu'apparaît la **parotidite**, forme classique de l'infection.

D'autres localisations glandulaires et des localisations neuro-méningées sont possibles : le virus ourlien peut donner :

- une **orchite de l'adulte jeune** (20% des cas d'oreillons après la puberté ; risque secondaire de baisse de la fertilité),
- une **pancréatite**,
- une **méningite lymphocytaire**, voire exceptionnellement une méningo-encéphalite.

Ces manifestations sont diversement associées.

La parotidite n'est pas constante ; il existe ainsi des méningites ourliennes isolées sans autres signes.

Un tiers des infections à virus ourlien sont asymptomatiques.

Enfin, l'infection chez la femme enceinte peut entraîner un avortement mais le rôle dans d'autres atteintes fœtales est controversé.

2.2. Diagnostic

Diagnostic indirect

C'est la méthode diagnostique de choix : recherche d'**IgM** spécifiques dans un sérum prélevé en phase aiguë.

Un marqueur non spécifique est classiquement associé au diagnostic sérologique : l'élévation des **amylases** liée à la lyse des cellules parotidiennes.

Diagnostic direct

On peut rechercher le virus par **PCR** dans la salive, le nasopharynx, les urines ou le LCR dans les formes méningées.

2.3. Traitement et prévention

Il n'y a pas de traitement spécifique ; il est uniquement symptomatique.

Il existe un **vaccin vivant atténué**, disponible en France sous la forme d'un vaccin trivalent, le **ROR** (rougeole oreillons rubéole).

Il a permis de réduire l'incidence de l'infection à moins de 100 cas/100.000 ; cependant des cas surviennent plus fréquemment chez les adultes non immunisés avec un plus grand risque de complications à type d'orchite notamment.

3. LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL

3.1. Epidémiologie

Le virus respiratoire syncytial (VRS) appartient à la famille des *Paramyxoviridae*.

C'est le principal agent des **bronchiolites du nourrisson** et représente un véritable problème de santé publique.

Les infections à VRS surviennent par épidémies tous les hivers, entraînant alors, avec les diarrhées concomitantes à rotavirus, une surcharge d'activité des pédiatres en ville ou à l'hôpital.

La transmission s'effectue :

- **par voie aérienne inter-humaine directe**
- **mais aussi de façon indirecte par les mains sales, objets (stéthoscope) ou vêtements souillés.**

Bien qu'il s'agisse d'un virus enveloppé donc fragile, son pouvoir infectieux persiste environ 6 heures dans le milieu extérieur. Ceci explique la fréquence des **infections nosocomiales** en période épidémique.

3.2. Manifestations cliniques

L'infection à VRS reste localisée à l'arbre respiratoire (multiplication virale dans les cellules de l'épithélium respiratoire et diffusion par contiguïté).

Le VRS est responsable de rhinite, rhinopharyngite, laryngite, bronchite, bronchiolite, pneumonie.

La gravité de la maladie est la bronchiolite à VRS, touchant le nourrisson de moins de 2 ans

Plus de 50% des bronchiolites du nourrisson sont dues au VRS ; d'autres virus peuvent être responsables comme le métapneumovirus et le virus parainfluenza de type 3, mais aussi les adénovirus, les rhinovirus.

(L'obstruction des bronchioles chez les nourrissons est liée aux débris cellulaires associés à une réaction inflammatoire avec hypersécrétion bronchique, œdème de la muqueuse bronchique et libération de substances bronchoconstrictrices. De plus, l'immatunité pulmonaire du nourrisson (faible diamètre bronchique et faible développement de la musculature lisse) contribue au rétrécissement du diamètre des bronches, responsable de la symptomatologie).

Après une incubation courte de 2 à 4 jours, le tableau débute par une **rhinite banale ou une rhinopharyngite**.

Dans 30% des cas, l'infection diffuse dans le tractus respiratoire inférieur et donne après 2-4 jours un tableau de **bronchiolite** associant toux (quintes), polypnée, dyspnée expiratoire, distension thoracique ; la fièvre inconstante reste modérée.

L'évolution est le plus souvent favorable en une dizaine de jours ; parfois une hyperréactivité bronchique favorise le déclenchement de crises d'asthme.

Chez certains nourrissons (< 2% des bronchiolites), en particulier avant 3 mois et chez les prématurés, les bronchiolites sont très sévères, entraînant **une insuffisance respiratoire aiguë**, avec risque d'apnée et de mort subite, qui oblige à des mesures de réanimation. La mortalité peut alors atteindre 3%.

Les réinfections chez l'adulte ne causent habituellement qu'une rhinite rare et bénigne. Cependant, une infection sévère peut s'observer chez les adultes immunodéprimés ou chez les personnes âgées.

3.3. Traitement et prévention

Il n'y a pas actuellement de vaccin contre l'infection à VRS ni de chimiothérapie validée.

Le traitement est avant tout **symptomatique** par désobstruction nasale, éventuellement kinésithérapie respiratoire, hydratation, couchage en proclive dorsal dans un environnement aéré et frais. Les infections respiratoires sévères nécessitent une hospitalisation pour oxygénothérapie.

Un traitement antiviral par aérosol de **ribavirine** (Virazole®), à action antivirale à large spectre, est parfois utilisé chez les nourrissons à risque (efficacité controversée)

Un vaccin contre le VRS serait très utile mais non disponible actuellement.

L'administration **d'anticorps monoclonaux** anti-VRS (palivizumab Synagis®) permet de prévenir l'infection. Son utilisation très coûteuse est limitée à la période épidémique chez les enfants à risque (*bronchodysplasiques, cardiopathie congénitale, nés prématurés de moins de deux ans...*).

L'essentiel de la prévention consiste à **limiter la diffusion de l'infection** communautaire et nosocomiale : éviter d'exposer le nourrisson (collectivités, lieux publics, hôpital, port de masque pour les sujets contacts enrhumés...) ; éviter d'embrasser le nourrisson sur le visage ; éviter le partage d'objets entre enfants ; lavage des mains ; à l'hôpital, isolement des enfants infectés.

3.4. Diagnostic virologique

Le sérodiagnostic n'a aucun intérêt.

On privilégie les méthodes de diagnostic direct par **PCR** (ou recherche d'antigènes viraux, de moins en moins) qui s'effectuent sur les sécrétions respiratoires.

4. LES VIRUS PARAINFLUENZA

Les virus parainfluenza appartiennent à la famille des *Paramyxoviridae*.

Ils sont au nombre de **4** (PIV 1 à 4) et donnent des infections localisées à l'arbre respiratoire, à incubation courte. Ces infections surviennent dans la petite enfance, et représentent **25% des infections respiratoires du jeune enfant**.

À côté de nombreuses infections inapparentes, les virus parainfluenza peuvent être responsables de **rhinites, de laryngites et laryngo-trachéites, des bronchiolites et des pneumonies**.

Comme pour le VRS, le diagnostic est essentiellement fondé sur des méthodes de diagnostic direct rapide et s'effectue sur les sécrétions respiratoires (**PCR** ou recherche d'Ag viraux).

Le traitement est symptomatique.

5. LE METAPNEUMOVIRUS HUMAIN (hMPV)

Le hMPV appartient à la famille des *Paramyxoviridae*.

C'est un virus ubiquitaire comme le VRS et 90% des enfants au-delà de 10 ans sont séropositifs pour ce virus. Il est **cliniquement proche du VRS donnant ainsi des bronchiolites et des pneumonies**.

La présence du hMPV dans les prélèvements respiratoires est mise en évidence **essentiellement par PCR**.

Actuellement, le diagnostic n'est pas toujours effectué dans les laboratoires de virologie de routine mais il pourrait se développer dans le futur, notamment dans le cadre de la détection simultanée de plusieurs virus respiratoires par PCR (multiplex).

6. LES ADENOVIRUS

La famille des *Adenoviridae* comporte plus de 51 adénovirus humains différents antigéniquement. Ce sont des virus nus à ADN double brin, très résistants.

A côté des portes d'entrée **digestive et oculaire**, les adénovirus sont transmissibles par voie **aérienne** et leur pouvoir pathogène s'exerce alors principalement sur le tractus respiratoire.

Les infections à adénovirus chez le sujet immunocompétent sont asymptomatiques dans 50% des cas, et sont très fréquentes chez le jeune enfant (faible protection croisée entre les sérotypes).

Les adénovirus causent 5 à 10% des viroses respiratoires et 10 à 15% des gastro-entérites intestinales de l'enfant (dues à certains sérotypes). **Ils peuvent occasionner des infections systémiques graves chez les patients immunodéprimés**, notamment les greffés de moelle.

Parmi les infections respiratoires, les adénovirus sont responsables de rhinopharyngites aiguës banales, d'un syndrome adéno-pharyngo-conjonctival (APC), d'otites, voire de bronchites et de pneumopathies.

Le diagnostic virologique se fait par PCR (ou recherche d'Ag). **Chez les sujets immunodéprimés (surtout sujets greffés), on peut également faire une PCR quantitative sur sang total.**

Il n'y a pas actuellement de vaccin disponible en France, ni de chimiothérapie validée. Néanmoins, le cidofovir est utilisé en traitement curatif ou préemptif des formes sévères chez les patients immunodéprimés.

7. LES RHINOVIRUS

Les rhinovirus sont des petits virus nus à ARN qui appartiennent à la famille des *Picornaviridae*. Le genre rhinovirus regroupe plus de 100 sérotypes, avec une faible protection croisée.

Contrairement aux entérovirus qui appartiennent à la même famille, les rhinovirus ne se transmettent donc pas par voie digestive.

Ce sont les principaux responsables des « **rhumes de cerveau** » (20 à 40% des rhumes de l'adulte). Chaque individu peut faire plusieurs rhumes par an tout au long de sa vie du fait des nombreux sérotypes.

Les rhinovirus peuvent également être responsables (rarement) d'autres infections respiratoires moins bénignes (bronchiolite, décompensation respiratoire sur bronchite chronique, exacerbation de crises d'asthme).

Le diagnostic est peu pratiqué et s'effectue préférentiellement par **PCR**.

8. LES CORONAVIRUS

Ce sont des virus à ARN enveloppés, appartenant à la famille des *Coronaviridae*. Ils ont une fréquence élevée de mutations et de recombinaisons.

Les très larges spicules d'enveloppe donnent à la particule virale un aspect en couronne (« corona »), et une relative résistance dans l'environnement, allant de pair avec la présence dans les selles de ces virus enveloppés.

Les coronavirus sont une vaste famille de virus susceptibles de provoquer un large éventail de maladies chez l'homme, depuis le rhume banal jusqu'au SRAS (syndrome de détresse respiratoire aiguë). Les virus de cette famille provoquent également plusieurs maladies chez l'animal. Il n'y a pas de traitement antiviral validé.

Les principaux coronavirus chez l'homme sont:

* **Les coronavirus humains « classiques »** (coronavirus 229E et OC43), principaux agents du « **rhume de cerveau** » chez l'adulte derrière les rhinovirus. Le diagnostic peut être fait par PCR principalement dans les sécrétions respiratoires.

* Le **SRAS-CoV**, responsable du syndrome respiratoire aigu sévère et qui a occasionné une épidémie sévère en 2002-2003.

* Le **MERS-CoV** (Middle East Respiratory Syndrom) **apparu en 2012**. C'est un nouveau coronavirus identifié en Arabie Saoudite. L'infection se manifeste par une fièvre et des signes respiratoires (toux, pneumonie) pouvant se compliquer par un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une insuffisance rénale aiguë. La période d'incubation est actuellement estimée à 10-14 jours. La transmission interhumaine semble rare, et l'hôte intermédiaire pourrait être le dromadaire.

*En mai 2016, 1733 cas cumulés (depuis septembre 2012) confirmés de MERS-CoV ont été rapportés à l'OMS, dont 628 décès (36%). Au total 27 pays ont rapporté des cas 28 décès. La majorité des cas ont été diagnostiqués au moyen-orient : **Arabie saoudite** (grande majorité des cas), Émirats arabes unis, Qatar, Jordanie, Koweït, Oman, Iran, Egypte. Quelques cas d'importation ont également été rapportés en Afrique du nord, en Europe (dont la France), en Amérique du Nord et en Asie.*

Il convient de **faire un dépistage du MERS-CoV pour les voyageurs récemment revenus du Moyen-Orient (pèlerinage à la Mecque) chez lesquels une insuffisance respiratoire aigüe sévère se manifeste.**

Dans la mesure du possible, il faut alors prélever des échantillons provenant des voies respiratoires inférieures pour poser le diagnostic. Il est rappelé aux cliniciens que, chez les sujets immunodéprimés, une infection par le MERS-CoV doit être envisagée même en présence de signes ou symptômes atypiques, comme une diarrhée.

9. LES BOCAVIRUS

Les bocavirus appartiennent à la famille des Parvoviridae, ce sont de très petits virus nus à ADN simple brin.

Le premier bocavirus humain a été identifié en 2005 en Suède dans des pathologies respiratoires. Ils ont depuis été détectés par PCR dans 5% des infections respiratoires de l'enfant. Cependant, dans une forte proportion des cas (35 à 55%), ils sont retrouvés en association avec un autre pathogène respiratoire. Leur pouvoir pathogène intrinsèque est donc actuellement controversé.

POINTS A RETENIR

- Les virus de la rougeole et des oreillons persistent toujours en France du fait de l'absence de couverture vaccinale, en particulier chez les jeunes adultes. Un rattrapage vaccinal est toujours possible.
- La rougeole peut être responsable de pneumopathies et de rares atteintes encéphaliques
- Les oreillons donnent classiquement une parotidite mais peuvent aussi atteindre d'autres glandes comme les testicules donnant des orchites avec risque secondaire de baisse de la fertilité
- Le VRS est un virus ubiquitaire qui donne des infections respiratoires à tous les étages du tractus, mais avec un risque de bronchiolite, rare, mais qui peut être potentiellement grave chez le nourrisson ; un traitement préventif par anticorps monoclonaux existe chez les nourrissons à risque
- Les adénovirus peuvent donner des atteintes respiratoires sévères associées à une diffusion systémique du virus chez le sujet immunodéprimé
- Le MersCoV est un nouveau coronavirus identifié en 2012 au Moyen-Orient. Il donne des infections respiratoires sévères avec risque de mortalité dans 1/3 des cas.

RUBEOLE, PARVOVIRUS B19, PAPILLOMAVIRUS

1. VIRUS DE LA RUBÉOLE

L'intérêt de la rubéole tient au risque de rubéole congénitale et à sa prévention. Nous disposons actuellement de moyens diagnostiques et d'une vaccination efficaces, le seul problème étant de les utiliser à bon escient. Or, des erreurs sont souvent faites lors de l'interprétation des sérodiagnostics de la rubéole, notamment chez la femme enceinte. Actuellement en France, plus de 90% des femmes en âge de procréer sont immunisées contre la rubéole, ce qui a considérablement diminué le nombre de cas de rubéole congénitale (<1/100.000 naissances).

1.1. Caractéristiques du virus de la rubéole

C'est un virus à ARN, à capsidie icosaédrique, enveloppé. Parmi les *Togaviridae*, il est unique, bien individualisé. Comme tout virus enveloppé, il ne persiste pas dans l'environnement, s'inactive rapidement dans les selles, ne se transmet pas à distance. Fragile et strictement humain, il est transmis par contacts interhumains directs, respiratoires.

Le virus est présent dans la gorge des sujets infectés et la période de contagiosité va de 5 à 8 jours avant, à 5 à 8 jours après le début de l'éruption. La rubéole est moins contagieuse que la varicelle ou la rougeole. On observe des cas tout au long de l'année, mais avec prédominance au printemps.

1.2. Physiopathologie et manifestations cliniques

1.2.1. Primo-infection rubéolique (figure 1)

Chez un sujet infecté pour la première fois, le virus inhalé se multiplie dans les voies respiratoires, puis diffuse largement, par virémie, à tout l'organisme, entraînant donc une infection généralisée. L'éruption apparaît au terme d'une incubation de 16 jours en moyenne, cette incubation longue étant une caractéristique des infections généralisées avec virémie. Apparaissant en même temps que les anticorps circulants, l'éruption est très probablement due à l'action des immuns complexes virus-anticorps sur les capillaires sanguins.

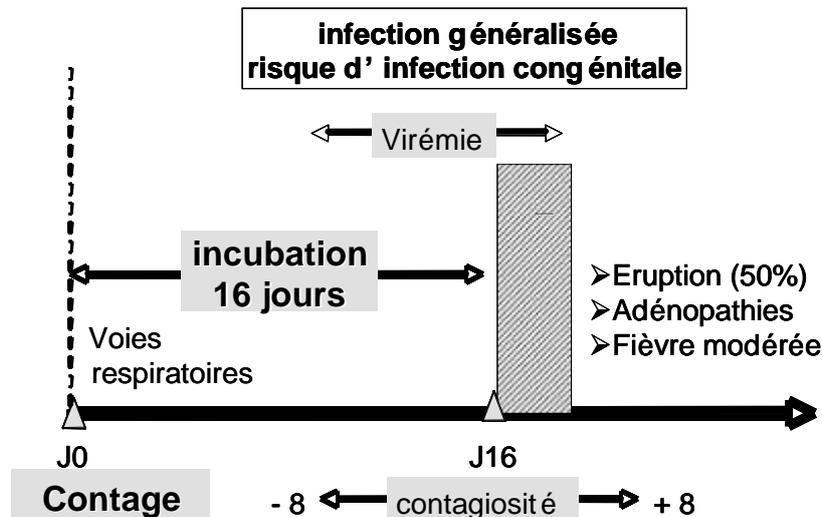


Figure 1 : Primo-infection rubéolique

L'éruption de la rubéole peut prendre de nombreux aspects. Il en est un considéré à tort comme typique de rubéole et qu'il vaudrait mieux qualifier simplement de rubéoliforme : éruption débutant sur le visage, rapidement généralisée, faite de petites macules (≤ 3 mm,) rose pâle, durant 3 jours. Le syndrome infectieux est discret, la fièvre modérée ($< 38,5^{\circ}\text{C}$). Deux signes complètent le tableau : des adénopathies quasi-constantes, apparues avant l'éruption, généralisées et notamment cervicales postérieures, et, chez l'adulte, des arthralgies.

Assimiler les éruptions rubéoliformes à la rubéole serait tout à fait faux, pour trois raisons :

- La rubéole donne parfois des éruptions intenses, morbilliformes (c.a.d. ressemblant à la rougeole), scarlatiniformes ou purpuriques.
- Au cours de la primo-infection, l'éruption est inconstante, et l'on observe un grand nombre de primo-infections inapparentes. Une femme enceinte peut infecter son fœtus sans faire elle-même de manifestations cliniques.
- En dehors d'une épidémie de rubéole caractérisée, la moitié des éruptions rubéoliformes "typiques" sont en fait dues à d'autres virus : adénovirus, entérovirus, EBV, parvovirus B19, voire HHV-6.

Le diagnostic de la rubéole n'est donc pas clinique. C'est un diagnostic de laboratoire qui comporte, comme l'examen clinique, ses règles et ses limites. En pratique, toute éruption maculopapuleuse ou purpurique, survenant chez une femme enceinte ou dans son entourage, doit être considérée comme suspecte de rubéole, et impose un diagnostic au laboratoire.

La réponse anticorps observée lors de la primo-infection (figure 2) est de type primaire (séroconversion) :

- Apparition d'anticorps antirubéoliques de type IgM (qui ne vont persister que 4 à 8 semaines après l'éruption, soit 6 à 10 semaines après le contage)
- Apparition d'anticorps antirubéoliques de type IgG. L'avidité de la liaison antigène-anticorps de ces IgG est faible (avidité $< 30\%$). Le taux d'IgG est variable selon les individus.

Compte tenu du temps d'incubation de 16 jours, les anticorps ne seront détectables en moyenne que 3 semaines après le contage

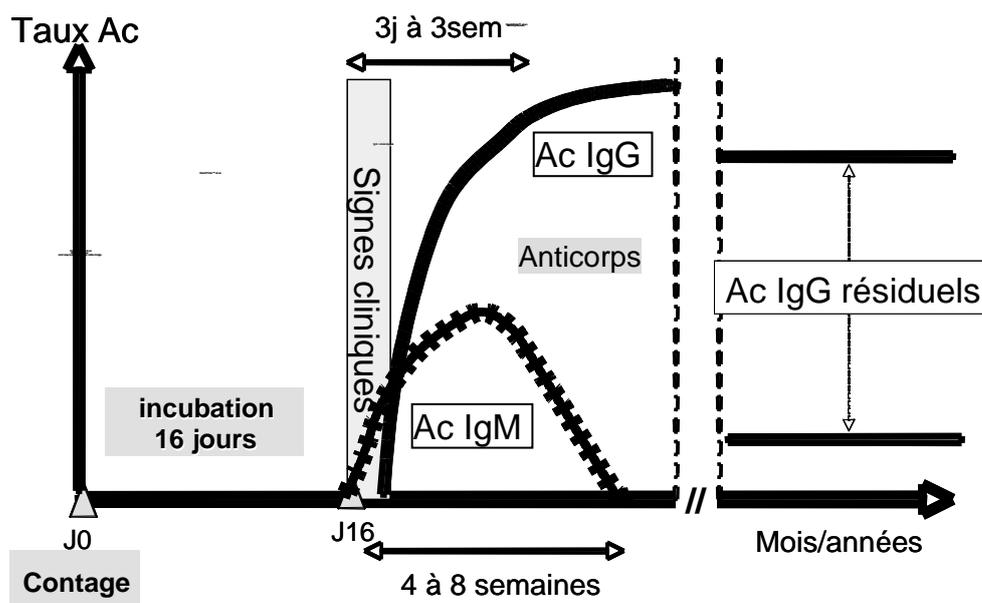


Figure 2 : Réponse anticorps lors de la primo-infection rubéolique

1.2.2. La réinfection rubéolique

Les sujets qui, après primo-infection, ont gardé un titre d'anticorps rubéoliques insuffisant peuvent se réinfecter au contact d'un sujet contagieux. Mais, après inhalation du virus, l'infection se limite à la porte d'entrée respiratoire, sans donner de virémie, donc sans éruption et surtout sans risque de rubéole congénitale. La réinfection rubéolique est donc une infection localisée asymptomatique.

La réponse anticorps observée lors de la ré-infection est de type secondaire (réponse anamnesticque):

- Absence d'anticorps antirubéoliques de type IgM
- Augmentation des anticorps antirubéoliques de type IgG. L'avidité de la liaison antigène-anticorps de ces IgG est forte (avidité >70%)

1.2.3. La rubéole congénitale

Il est important de souligner que le nombre annuel d'infections rubéoliques acquises pendant la grossesse en France est aujourd'hui très faible. Le nombre d'infections rubéoleuses maternofoetales a diminué de 80% entre 2001 (31 cas) et 2006 (7 cas). Depuis 2006, moins de 10 cas d'infections maternelles sont recensées par année. En 2011, 8 infections maternelles ont été recensées, un enfant est né atteint de rubéole congénitale malformative.

Seule la primo-infection maternelle qui s'accompagne d'une virémie présente un risque de rubéole congénitale. Le risque de malformation varie selon l'âge gestationnel lors de l'infection : il est estimé à 85% pour un âge gestationnel de 5 à 8 semaines, 52% entre 9 et 12 semaines, 16% entre 13 et 20 semaines, et nul au-delà. Quoi qu'il en soit, le risque d'anomalies congénitales, maximal pour le premier mois, persiste encore, bien que réduit, au-delà du premier trimestre de grossesse, avec notamment un risque de surdité à révélation retardée. Cela impose, après la naissance d'un enfant apparemment indemne, des bilans régulièrement répétés.

Il n'y a pas de risque d'embryopathie en cas de rubéole avant la date des dernières règles.

L'infection de l'enfant suppose une virémie maternelle lors d'une primo-infection. Dans l'embryon infecté par voie transplacentaire, le virus détermine une angiopathie, sans cytolyse majeure, mais avec un ralentissement des mitoses, d'où les malformations et, à la naissance, un nouveau-né de poids insuffisant par déficit quantitatif en cellules. Ce virus, *in vivo* comme *in vitro*, ne donne qu'un effet cytopathique modéré, d'où son pouvoir tératogène (un virus plus cytolitique tuerait purement et simplement l'embryon dans 100% des cas).

Les conséquences de la rubéole congénitale se groupent sous deux rubriques, embryopathie et fœtopathie.

- L'embryopathie liée à un trouble de l'embryogenèse peut entraîner des malformations qui peuvent toucher simultanément ou isolément trois organes : l'œil, siège de cataracte et de chorio-rétinite ; l'oreille, où l'atteinte de la cochlée et de l'organe de Corti entraîne une surdité ; et le cœur, dont les deux malformations les plus fréquentes sont la persistance du canal artériel et la sténose de l'artère pulmonaire.
- La fœtopathie résulte de l'infection persistante des différents organes au-delà de leur formation et donne, outre une hypotrophie, une hépatite avec ictère et purpura thrombopénique, une pneumonie, des bandes claires métaphysaires à la radiographie des os longs. Ces enfants supportent une multiplication virale intense et prolongée sur un an, avec excrétion du virus dans la gorge, les urines, les larmes, les rendant très contagieux.

1.3. Diagnostic virologique : indications et conduite à tenir

Le diagnostic est avant tout indirect et repose sur la détection des anticorps antirubéoliques (sérodiagnostic). On a la chance d'avoir affaire à un virus antigéniquement unique et les anticorps de type IgG et IgM sont détectables par des techniques ELISA. Cette technique permet également de mesurer l'index d'avidité des IgG en faisant le rapport des résultats obtenus avant et après dissociation des complexes antigène-anticorps par de l'urée.

Le diagnostic direct par isolement du virus en cultures de cellules ou par recherche du génome par RT-PCR est possible mais réservé à quelques laboratoires spécialisés, essentiellement dans le cadre du diagnostic des infections congénitales

En fait, étant donné la couverture vaccinale actuelle, et la rareté des infections rubéoliques survenant durant la grossesse, la sérologie rubéole est le plus souvent demandée dans un cadre systématique (et légal) pour connaître le statut immunitaire d'une femme en âge de procréer vis à vis de la rubéole (immunité ou absence d'immunité ?), et non pour faire le diagnostic d'une infection aiguë. La distinction entre les deux objectifs est fondamentale et va déterminer les paramètres à rechercher et l'interprétation des résultats.

1.3.1. Sérologie de la rubéole pratiquée dans le cadre de la recherche d'une immunité

La détermination du statut immunitaire a pour but de savoir si le sujet testé a été infecté par le virus de la rubéole, sans préjuger de la date de l'infection, ou s'il a été correctement vacciné. La détermination du statut immunitaire devrait toujours se faire en dehors de la grossesse car les sérologies effectuées pendant la grossesse sont souvent la source de problèmes.

Le décret n°92-143 du 14 février 1992 stipule que le dépistage des anticorps antirubéoliques doit obligatoirement être effectué en l'absence de résultats écrits permettant de considérer l'immunité comme acquise, lors du premier prélèvement prénatal.

La détermination du statut immunitaire doit se limiter à rechercher des IgG antirubéoliques

Un résultat supérieur au seuil de positivité de la technique (10-15 UI/mL) doit être considéré comme le témoin d'une d'immunité. Un titre faible d'IgG antirubéoliques ne doit pas conduire à une re-prescription de sérologie ni à une vaccination. En effet, la concentration en anticorps n'est pas le reflet direct de la protection et à partir du moment où des anticorps sont détectés, quel que soit leur titre, on peut considérer que la patiente est protégée. Inversement, un titre élevé d'IgG antirubéoliques n'est pas évocateur d'une infection récente et ne doit jamais conduire à une recherche d'IgM.

En cas d'absence d'immunité (IgG négatives <10-15 UI/mL) détectée en dehors de la grossesse, une vaccination doit être proposée (sous contraception efficace).

En cas de d'absence d'immunité détectée lors du premier examen prénatal chez une femme enceinte, on peut recommander d'effectuer une deuxième sérologie vers la 20^{ème} semaine d'aménorrhée pour vérifier qu'il n'y a pas eu de séroconversion entre temps, à une période critique de la grossesse. Il ne faudra pas oublier en *post partum* de vacciner les femmes séronégatives, et ce impérativement avant leur sortie de la maternité.

1.3.2. Diagnostic d'une infection rubéolique pendant la grossesse

Les circonstances de ce diagnostic sont les suivantes :

- contexte clinique évocateur de rubéole (éruption, adénopathies...) ou contagé rubéolique chez une femme enceinte n'ayant pas de sérologie antérieure positive ou n'ayant pas été vaccinée ;
- découverte, en l'absence de vaccination, d'une sérologie positive lors du suivi d'une grossesse chez une femme connue séronégative ;
- découverte d'anomalies échographiques évocatrices chez une femme non correctement suivie.

Rappelons qu'il est fondamental avant tout examen de s'assurer de l'absence de vaccination ou de résultats antérieurs de sérologie.

Les examens à mettre en œuvre et leur chronologie sont fonction des circonstances du diagnostic. Il faut en effet garder présents à l'esprit les délais moyens entre le contage (J0), l'apparition des signes cliniques (J16) et le développement d'une réponse anticorps détectable (J21).

- * En cas de contage récent (<15j), il faut immédiatement faire un prélèvement de sang pour rechercher des IgG. Si les IgG sont positives à ce stade elles témoignent d'une immunité antérieure au contage, et on peut rassurer la patiente sur l'absence de risque. Si la sérologie est négative il faudra effectuer un deuxième prélèvement 3 à 4 semaines après la date du contage. La présence d'IgG spécifiques dans ce deuxième prélèvement (séroconversion) indiquera la possibilité d'une primo-infection qui sera confirmée par la détection d'IgM spécifiques toujours présentes dans ce cas.
- * En cas de contage ancien (>15j) ou de signes cliniques pouvant évoquer une rubéole, on recherchera d'emblée de façon conjointe les IgG et IgM antirubéoliques. D'une façon générale, si les IgG sont positives, la présence d'IgM à ce stade témoigne d'une très probable primo-infection. Inversement leur absence permet d'exclure une primo-infection, à condition bien sûr d'être dans la période de temps où les IgM sont supposées être encore toujours détectables (les IgM persistent en moyenne 4 semaines à 8 semaines après le début des signes cliniques, soit 6 à 10 semaines après le contage).

Cependant les choses ne sont pas toujours aussi simples :

- * La sérologie peut avoir été réalisée trop tardivement, à une date où les IgM peuvent déjà n'être plus détectables. C'est souvent le cas lorsque la sérologie est demandée devant la découverte d'anomalies échographiques. A l'inverse, après une vaccination, les IgM peuvent persister plusieurs mois.
- * Des IgM antirubéoliques peuvent également être détectées en dehors de toute primo-infection en raison de réactions croisées ou de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire. En cas de difficulté d'interprétation, une mesure de l'avidité des IgG antirubéoliques peut être nécessaire, un index d'avidité faible (<30%) étant en faveur d'une infection récente, un index élevé (>70%) en faveur d'une infection ancienne.

En cas de primo-infection rubéolique au cours des 4 premiers mois de grossesse, un diagnostic anténatal de l'infection fœtale peut être réalisée. Il est réservé aux laboratoires ayant un agrément ministériel. L'amniocentèse (ou la cordocentèse) doit être réalisée, au moins 6 semaines après l'infection et, de préférence, à partir de la 22^{ème} semaine d'aménorrhée. Le diagnostic peut se faire par la recherche des IgM spécifiques sur le sang fœtal mais, aujourd'hui, il se fait essentiellement par la recherche de l'ARN viral sur le liquide amniotique.

Après la naissance, le diagnostic de l'infection congénitale chez l'enfant se fait par la recherche des IgM antirubéoliques dans le sang

1.4. Le vaccin

Le vaccin utilisé en France est un vaccin atténué par passages en série sur cultures cellulaires. C'est un vaccin vivant, donné en injection sous-cutanée. Il est contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés et chez la femme enceinte. La vaccination chez une femme en âge de procréer nécessite donc une contraception efficace un mois avant et deux mois après la vaccination. (bien que la vaccination accidentelle de femmes enceintes séronégatives n'ait entraîné aucune anomalie congénitale !).

En France, comme dans la majorité des pays développés, la vaccination cherche à empêcher la circulation du virus, en instaurant une immunité de groupe par la vaccination des enfants des deux sexes (réservoir du virus), et à protéger les femmes en âge de procréer en vaccinant celles qui seraient séronégatives.

Il est donc recommandé de vacciner :

- les jeunes enfants des deux sexes à 12 mois, en association avec la vaccination anti-rougeole et oreillons (ROR), puis d'effectuer une deuxième injection de ROR entre 16 et 18 mois. Pour toutes les personnes nées après 1980 et âgées de plus de 24 mois, un rattrapage est nécessaire pour obtenir au total 2 doses de ROR, quels que soient les antécédents vis-à-vis de ces 3 maladies.
- les jeunes femmes adultes qui n'auraient pas été vaccinées, cela avant grossesse et sous contraception. Même pour ces dernières, on peut très bien se passer du contrôle préalable de l'immunité afin d'alléger la mise en œuvre de la vaccination. On ne doit pas dispenser de la vaccination une femme sous le prétexte qu'elle aurait des antécédents d'éruption prétendue typique de rubéole. (Question aux étudiantes : êtes-vous bien vaccinées ?)
- les personnels de santé (recommandé)

POINTS A RETENIR

- Le risque d'infection congénitale en cas de primo-infection en début de grossesse
 - Embryopathie touchant œil oreille et cœur
- Les caractéristiques de la primo-infection : incubation de 16 jours, infection généralisée avec virémie, éruption maculopapuleuse.
- La cinétique de la réponse anticorps lors de l'infection
- Les indications du diagnostic (sérologie)
- L'interprétation de la sérologie et la conduite à tenir chez une femme enceinte :
 - dans le cadre de la recherche d'une immunité
 - dans le cadre d'un contact rubéolique
 - dans le cadre d'une suspicion de primo-infection
- Le vaccin et ses indications (vaccin vivant atténué donc contre indiqué chez la femme enceinte)

2. PARVOVIRUS B19 (VIRUS B19)

2.1. Introduction

Le parvovirus B19 fut découvert fortuitement en 1975 chez un donneur de sang asymptomatique lors de l'examen d'un sérum en microscopie électronique visant à rechercher de l'antigène HBs. Le nom de B19 dérive d'ailleurs de l'identifiant de l'échantillon analysé. Son appartenance à la famille des *Parvoviridae*, proposée sur des caractères morphologiques, fut ensuite confirmée par l'étude du génome. Ce n'est qu'au cours des années 1980-1985, que ce virus fut reconnu à l'origine de pathologies très diverses chez l'homme. Le parvovirus B19 est notamment responsable des érythroblastopénies aiguës chez des patients porteurs d'une anémie constitutionnelle, du mégalérythème épidémique, de polyarthrites, et d'anasarque foeto-placentaire.

2.2. Classification et propriétés du virus B19

Le parvovirus B19, actuellement appelé virus B19, est la seule espèce du genre *Erythrovirus* dans la sous-famille des *Parvovirinae*. Ce virus strictement humain est classé à part des nombreuses espèces de virus animaux qui sont regroupées dans le genre *Parvovirus*. Le virus B19 est un virus nu de petite taille (18 à 25 nm) à capsidie icosaédrique. Son génome est un ADN simple brin d'environ 5600 bases qui code 2 protéines de capsidie : VP1 (minoritaire) et VP2 (majoritaire) et 1 protéine non structurale NS1. Le virus B19 qui ne possède pas d'ADN polymérase utilise l'enzyme cellulaire pour sa réplication et ne se multiplie donc que dans les cellules en division. Le récepteur cellulaire est l'antigène érythrocytaire P. Bien que ce récepteur soit présent à la surface d'un grand nombre de cellules, la réplication virale et la production de virus ne sont possibles que dans les précurseurs érythroïdes

2.3. Epidémiologie

Le virus B19 est ubiquitaire. Les infections surviennent de façon sporadique ou par petites épidémies, souvent intra-familiales ou en milieu scolaire, en fin d'hiver et en début de printemps. La séroprévalence, témoin de la fréquence de l'infection, augmente régulièrement avec l'âge : elle est d'environ 10% à 5 ans, de 40% entre 20 et 30 ans, et de 70 à 80% après 60 ans. La transmission est essentiellement interhumaine directe, par voie respiratoire. La transmission par voie sanguine est également possible, liée à la grande stabilité du virus qui résiste aux procédures usuelles d'inactivation. Ce sont essentiellement les produits stables dérivés du sang, fabriqués à partir de *pools* de plasmas d'un grand nombre de donneurs (en particulier facteurs anti-hémophiliques) qui sont susceptibles de transmettre l'infection. Enfin la transmission peut être verticale de la mère au fœtus. En cas de primo-infection chez une femme enceinte non-immune, le passage transplacentaire du virus s'observe dans environ 30% des cas

2.4. Physiopathologie (figure 3)

Seuls les individus de groupe sanguin P peuvent être infectés par le virus B19. Le virus pénètre dans l'organisme par voie respiratoire, puis vers le 6^{ème} –8^{ème} jour, gagne la moelle osseuse où il se multiplie dans les érythroblastes. La multiplication virale induit une lyse des précurseurs érythroïdes et une virémie, le virus étant présent dans le plasma en très grande quantité (10¹² virus/mL). C'est au cours de cette phase virémique que le virus peut être transmis au fœtus. A partir du 12^{ème} jour la réponse anticorps apparaît (IgM puis IgG) et va neutraliser le virus. En cas d'immunodéficience, l'infection peut être chronique avec persistance du virus B19 dans la moelle.

La lyse des érythroblastes est généralement sans traduction clinique chez le sujet sain, car la durée de vie des hématies (120 jours) permet de compenser l'arrêt transitoire de l'érythropoïèse (on observe une réticulopénie sans anémie). Paradoxalement c'est la réponse immunitaire qui est à l'origine des manifestations cliniques les plus fréquentes, le dépôt d'immuns complexes au niveau des cellules endothéliales ou synoviales étant respectivement responsable d'éruption ou d'arthralgies.

Chez le fœtus, le virus B19 entraîne une destruction des précurseurs érythroïdes au niveau du foie responsable d'une anémie. L'anémie conduit à une insuffisance cardiaque fonctionnelle, souvent aggravée par une myocardite directement due au virus. Il en résulte des épanchements au niveau des séreuses du fœtus (anasarque).

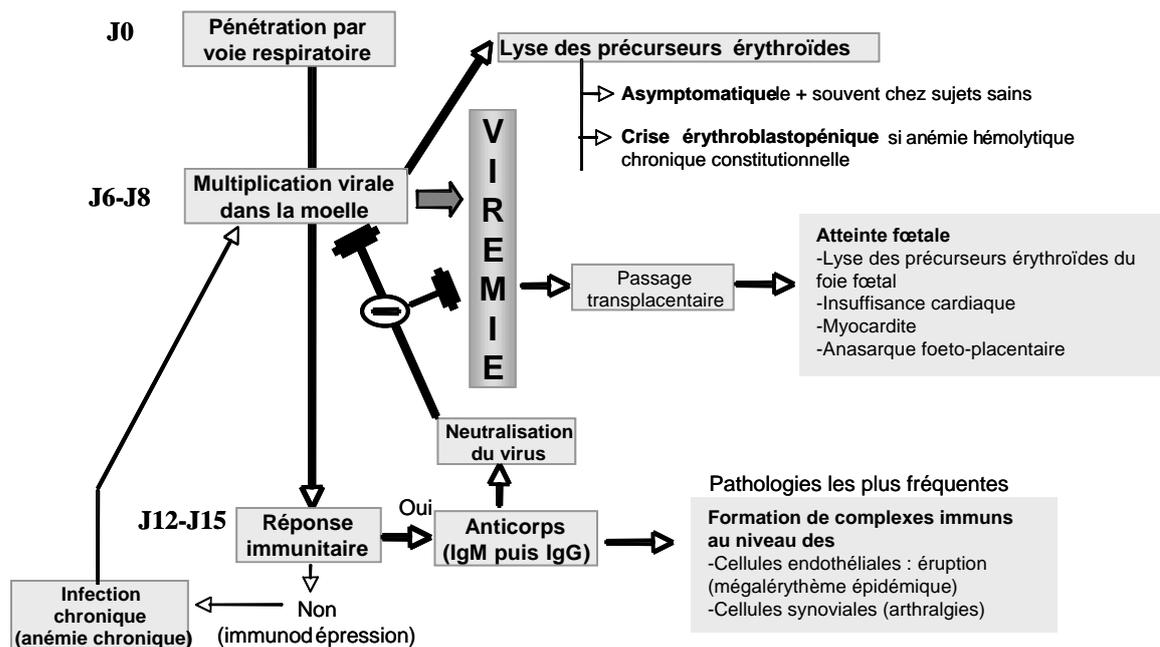


Figure 3 : Physiopathologie de l'infection à virus B19

2.5. Aspects cliniques

Les manifestations cliniques de l'infection par le virus B19 sont très diverses : les plus rares sont liées à la multiplication virale, les plus fréquentes sont liées à la réponse immunitaire de l'hôte.

2.5.1. Pathologies liées à la multiplication virale

- * Chez le sujet sain immunocompétent, l'atteinte des érythroblastes n'a pas de traduction hématologique. Durant cette phase l'infection est généralement asymptomatique ou marquée par des signes non spécifiques : fièvre, syndrome pseudogrippal.
- * Chez les patients atteints d'anémie hémolytique chronique constitutionnelle, l'érythropoïèse très active permet une multiplication virale intense. La lyse des érythroblastes par le virus conjuguée à une durée de vie courte des globules rouges entraîne une anémie aiguë brutale : c'est la crise érythroblastopénique.
- * Chez les sujets immunodéficients, la persistance de la multiplication virale dans les érythroblastes peut conduire à une anémie chronique. L'infection non permissive des autres lignées peut également entraîner, du fait de l'action cytotoxique de la protéine NS1, une thrombopénie et une neutropénie.

- * Au cours de la grossesse, le retentissement clinique de la transmission transplacentaire du virus B19 est diversement apprécié : 1 à 10% des cas selon les études. L'infection fœtale est responsable d'avortements dans le 1^{er} trimestre, et surtout d'anasarque fœtoplacentaire dans le 2^{ème} et plus rarement le 3^{ème} trimestre de grossesse, pouvant conduire à la mort fœtale *in utero*. L'anasarque est souvent une découverte d'échographie, l'infection de la mère, fréquemment asymptomatique, étant passée inaperçue.

2.5.2. Pathologies liées à la réponse immunitaire

* Manifestations cutanées

Le virus B19 est responsable du mégalérythème épidémique ou 5^{ème} maladie éruptive de l'enfant. Cette éruption maculopapuleuse débute sur le visage (aspect en paire de claques) puis s'étend au tronc et aux membres (macules rosées en carte de géographie). L'éruption, souvent accompagnée de fièvre et de rhinopharyngite, guérit en quelques jours. Chez l'adulte l'éruption est souvent atypique (morbilliforme, rubéoliforme ou purpurique)

* Manifestations articulaires

Les atteintes articulaires sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, et ont une nette prédominance féminine. Le tableau classique est celui d'une polyarthrite d'apparition brutale, bilatérale et symétrique débutant aux extrémités et s'étendant aux grosses articulations des membres. Cette polyarthrite guérit généralement en 3 semaines, mais des évolutions prolongées sur plusieurs mois sont possibles.

2.6. Diagnostic virologique

2.6.1. Méthodes diagnostiques

Dans la majorité des cas, le diagnostic de l'infection par le virus B19 ne nécessite qu'un prélèvement de sang destiné à la sérologie, et, dans de rares indications, à la détection du virus dans le sérum. Certaines circonstances cliniques peuvent nécessiter d'autres prélèvements pour la recherche directe du virus : liquide amniotique, ascite ou sang fœtal pour le diagnostic d'infection fœtale.

La sérologie suffit généralement au diagnostic d'infection par le virus B19. Les IgM sont le témoin d'une infection récente : elles apparaissent 10 à 12 jours après l'infection et disparaissent en 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent décalées de 2 à 3 jours par rapport aux IgM et persistent de très nombreuses années.

La détection du génome viral par PCR dans le sang (diagnostic direct) répond à des indications précises (infection aiguë vue précocement, infection chronique). Attention l'ADN du virus B19 peut être détecté dans les organes (moelle, foie, peau, cœur...) de personnes saines, des années après l'infection initiale sans qu'il y ait de répllication ni de virémie associée. Seule la détection de l'ADN viral dans le sang témoigne d'une infection active répllicative.

2.6.2. Indications et interprétation des examens virologiques

* Diagnostic d'une primo-infection chez le sujet immunocompétent

Devant une éruption ou des arthralgies évocatrices de primo-infection à virus B19, la sérologie est le seul examen indiqué (la recherche du virus est inutile même si le sujet peut encore avoir une virémie détectable à ce stade). Elle permettra de détecter des IgM, témoins d'une infection récente, et des IgG qui sont le plus souvent présentes à ce stade. En cas d'infection confirmée chez une femme enceinte, une surveillance échographique est nécessaire, les signes d'atteinte fœtale apparaissant 1 à 16 semaines après la date présumée de la contamination.

* Diagnostic d'une crise érythroblastopénique chez le sujet atteint d'anémie hémolytique chronique constitutionnelle

La sérologie est toujours indiquée dans ce cas. Cependant, les anticorps peuvent ne pas être détectables dans un sérum précoce prélevé dans les premiers jours de la crise. En cas de sérologie négative il est licite de rechercher le génome viral par PCR sur le sérum précoce, si un diagnostic urgent est requis ou de répéter la sérologie sur un sérum prélevé 8 jours plus tard afin d'objectiver la séroconversion avec présence d'IgM.

* Diagnostic d'une infection chronique chez le sujet immunodéficitaire

Dans ce cas la sérologie est généralement peu contributive, l'absence d'anticorps IgG et/ou IgM n'éliminant pas le diagnostic d'infection. La recherche du génome viral par PCR dans le sang est ici la clef du diagnostic. Il existe de rares cas d'infection chronique persistante (généralement asymptomatique) chez des personnes immunocompétentes, l'ADNémie pouvant rester détectable durant plusieurs années en faible nombre de copies.

* Diagnostic de l'infection materno-fœtale

Il se pose le plus souvent devant la découverte fortuite, lors d'un examen échographique réalisé au cours de la grossesse, de signes évocateurs d'infection à virus B19 (anasarque).

Le diagnostic d'infection chez la mère repose sur la sérologie, afin d'objectiver la présence d'IgM. Leur absence n'élimine pas le diagnostic, les IgM pouvant avoir disparu si l'infection maternelle date de plusieurs semaines.

Le diagnostic de l'infection fœtale doit être effectué sous la responsabilité d'un biologiste agréé pour le diagnostic anténatal. Les prélèvements peuvent être effectués après la 17^{ème} semaine d'aménorrhée. Le diagnostic repose sur la détection de l'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique ou le sang fœtal. Le prélèvement de sang fœtal a en outre l'intérêt de faire la preuve de l'anémie fœtale et permet si nécessaire de pratiquer une transfusion *in utero*.

2.7. Conclusion

Le virus B19 est à l'origine de pathologies très diverses chez l'homme. L'infection est généralement bénigne chez le sujet sain immunocompétent, mais peut être grave chez le sujet porteur d'une hémolyse chronique et au cours de la grossesse. Dans la majorité des cas le diagnostic repose sur la sérologie, la recherche directe du virus par des techniques moléculaires étant réservée à des indications précises.

Il n'existe pas de vaccin ni de traitement antiviral spécifique. En cas d'anémie, le traitement est essentiellement symptomatique pouvant nécessiter des transfusions (en particulier *in utero*). En cas d'infection persistante chez le sujet immunodéprimé, les immunoglobulines humaines polyvalentes sont efficaces pour neutraliser le virus.

POINTS A RETENIR

- Virus du genre erythrovirus (tropisme pour les précurseurs érythroïdes)
- Multiplication dans les cellules en division car ne possède pas d'ADN polymérase virale (utilise l'ADN polymérase cellulaire)
- La physiopathologie de l'infection
- Les pathologies liées à la multiplication virale
 - Crise erythroblastopénique chez les sujets ayant une anémie hémolytique constitutionnelle
 - Atteinte fœtale (anasarque fœtoplacentaire)
- Les pathologies liées à la réponse immunitaire
 - Mégalérythème épidémique (éruption maculopapuleuse)
 - Atteintes articulaires
- Le diagnostic virologique

3. LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

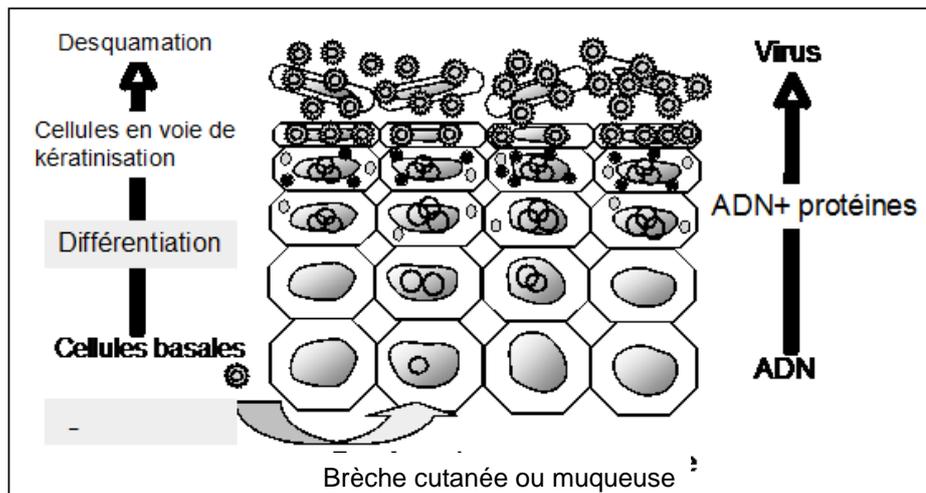
3.1. Caractéristiques générales

3.1.1. Physiopathologie

Les papillomavirus (HPV pour *human papillomavirus*) sont des virus icosaédriques (45 à 55 nm), nus, et à ADN bicaténaire circulaire.

On trouve des papillomavirus à l'origine de tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses malpighiennes chez l'homme. Ces tumeurs appelées papillomes sont classées en plusieurs catégories : les verrues cutanées (verrues vulgaires, verrues plantaires et verrues planes) ; les condylomes ano-génitaux acuminés ou "crêtes de coq" ; les condylomes plans génitaux ; les condylomes laryngés. D'une façon générale, on appelle verrues les lésions cutanées, et condylomes les lésions des muqueuses, en distinguant les condylomes acuminés (en relief) et les condylomes plans. Parmi les condylomes plans ano-génitaux, il convient de distinguer les condylomes plans externes, des organes génitaux externes, et les condylomes plans du col utérin, ces derniers, particulièrement importants en terme d'épidémiologie du cancer du col.

La réplication de ces virus, qu'on ne sait pas reproduire *in vitro*, (virus non cultivables), ne prend place que dans les cellules épithéliales (figure). Ils sont dits épithéliotropes. Initialement, par une brèche dans le revêtement cutané ou muqueux, le virus est inoculé aux cellules basales de l'épithélium qui, en se multipliant, "montent" vers la surface tout en se différenciant. Or seules les cellules les plus différenciées des couches superficielles - les cellules en voie de kératinisation - assurent le cycle viral complet (expression des gènes précoces, non structuraux, et des gènes tardifs, structuraux) avec une abondante production de particules virales ; la desquamation de ces kératinocytes infectés assure la diffusion du virus dans la population. En revanche, une expression des seuls gènes viraux précoces dans les couches basales de l'épithélium rend compte de l'acanthose et de l'hyperplasie à l'origine de la tumeur.



Réplication des HPV dans les cellules épithéliales

3.1.2. Epidémiologie des HPV

Les HPV sont strictement humains et la contamination se fait par contact direct à travers des abrasions cutanées (verrues plantaires contractées au bord des piscines) ou bien par rapports sexuels. Comme pour toute maladie sexuellement transmissible (MST), les HPV s'acquièrent d'autant plus facilement que les rapports sexuels ont débuté tôt et ont impliqué un nombre élevé de partenaires.

Ces virus nus sont très résistants dans le milieu extérieur, et des lésions génitales par HPV chez un enfant ne signifient pas abus sexuel. Des réinfections endogènes sont probablement à l'origine de l'écllosion des lésions verruqueuses ou papillomateuses souvent observée au cours de la grossesse, et surtout après transplantation d'organe et chez les malades du SIDA.

Plus de 150 HPV ont été identifiés, très différents les uns des autres par leur ADN. On parle ainsi de génotypes. Chaque génotype paraît associé préférentiellement à une certaine catégorie de tumeur : ainsi le l'HPV-1 et les verrues plantaires ; l'HPV-2 et les verrues vulgaires ; l'HPV-3 et les verrues planes ; l'HPV-4 et les verrues palmaires ; les HPV-6 et 11 et les condylomes ano-génitaux sans potentiel cancéreux ou les condylomes laryngés ; les HPV-16, 18, 31 et les lésions dysplasiques pré-cancéreuses du col utérin. En fonction de leur potentiel risque oncogène, on distingue ainsi classiquement les HPV à bas risque, des HPV à haut risque (dont les principaux sont HPV16 et 18)

3.2. HPV et cancer

La transformation maligne peut apparaître, non pas avec les verrues cutanées, mais avec les condylomes plans génitaux, et aussi avec les papillomes (condylomes) laryngés (après radiothérapie), les papillomes (condylomes) oraux. Une transformation maligne complique souvent l'épidermodysplasie verruciforme, maladie rare, autosomale et récessive ; cette "généodermatose" est marquée de verrues planes cutanées diffuses secondaires à une infection chronique à HPV qui peut évoluer vers la cancérisation.

La relation entre les condylomes plans et le cancer du col utérin est un problème majeur de santé publique. Les condylomes plans sont reconnaissables en colposcopie, après application d'une solution d'acide acétique à 5 %, qui les fait apparaître en blanc. Ces lésions cervicales ont une marque cytologique d'infection par HPV, la présence de koilocytes : cellules à large halo clair cytoplasmique (*koilos* signifie creux en grec) cernant deux noyaux qui contiennent des particules virales visibles en microscopie électronique. Surtout, ces lésions correspondent à des dysplasies du col et sont classées en CIN de grade I à III (CIN pour *cervical intraepithelial neoplasia*). Elles risquent en effet d'évoluer vers le cancer du col.

Dans une proportion proche des 100%, les personnes atteintes de cancer du col ont été infectées par les HPV-16 ou 18 (plus rarement par quelques autres HPV) et le restent. On trouve l'ADN de ces virus intégré dans les cellules cancéreuses (alors qu'il est sous forme d'épisome libre dans les tumeurs bénignes). Mais, dans le sens inverse, la relation est beaucoup moins nette : nombre de personnes infectées par ces HPV à risque de cancer n'auront pas de cancer, puisqu'on estime que 80 % des femmes sont infectées par HPV-16 ou 18 et les éliminent, et que même les dysplasies du col de haut grade ne mènent pas forcément au cancer du col. Une sensibilité de l'hôte intervient certainement dans la survenue du cancer, avec le rôle possible de cofacteurs comme le tabagisme. L'association aux HPV-16 ou 18 se retrouve pour le cancer anal chez les homo- ou bisexuels. Les HPV-16 ou 18 sont considérés comme des cancérigènes nécessaires mais non suffisants pour le cancer du col utérin. Ce cancer pose un problème important de santé publique : 500.000 cas par an dans le monde, 2^e cause de cancer de la femme après le cancer du sein.

Le mécanisme de l'oncogénèse induite par les HPV de Haut Risque (HPV-16 et 18) est complexe et implique une dérégulation des protéines précoces (E pour Early) de l'HPV. L'intégration du génome viral au génome cellulaire conduit à l'inactivation du gène de la protéine E2 qui normalement régule négativement l'expression des gènes précoces E6 et E7.

Les protéines codées par ces gènes sont alors surexprimées, se lient et inhibent les produits de gènes cellulaires anti-oncogènes pro-apoptotiques que sont (pour E6) la protéine p53 (appelée parfois le "gardien du génome") et (pour E7) la protéine Rb. Ainsi E6 et E7 d'HPV-16 et 18 sont anti-anti-oncogènes et anti-apoptotiques.

3.3. Diagnostic des infections à HPV

Le diagnostic est avant tout clinique, cytologique (frottis cervical) ou histologique (sur biopsie d'exérèse). Ainsi, on fait le diagnostic de condylome plan avec la présence de koïlocytes, et l'on classe les dysplasies du col utérin en CIN I à III, recherchant des foyers de micro-invasion. La place des examens virologiques est discutée. La détection du génome viral et la détermination du génotype par des techniques de biologie moléculaire constituent l'essentiel du diagnostic virologique. L'intérêt de la détection et du typage est surtout d'ordre épidémiologique (notamment depuis l'introduction de la vaccination dans le cadre de la surveillance post vaccinale des HPV-16, 18 à potentiel cancérigène) plus que diagnostique. En effet, sachant que les HPV-16 ou 18 précèdent l'apparition de la dysplasie mais qu'en cas d'infection par ces HPV, l'évolution vers le cancer est tout à fait inconstante, et que toute lésion de dysplasie inquiétante fait l'objet d'une exérèse, l'intérêt du diagnostic virologique n'est pas évident.

Le frottis classique reste donc le test de dépistage du cancer du col, la biologie moléculaire des HPV pouvant constituer un appoint dans les cas où ce frottis donne un résultat inclassable : la mise en évidence d'une infection par HPV-16 ou 18 à caractère persistant constitue alors un signe d'alarme supplémentaire conduisant à une surveillance plus serrée.

3.4. Traitement et vaccination

3.4.1. Traitement des verrues et des condylomes

Il consiste tout simplement à détruire les tumeurs par électro-coagulation, cryothérapie ou application de podophylline. Le Cidofovir en topique local a également été proposé dans le traitement des lésions à HPV.

3.4.2. Vaccination

Des vaccins anti-HPV sont disponibles depuis 2007. Parmi les vaccins commercialisés, l'un est dirigé contre les deux principaux HPV à potentiel cancérigène HPV-16 et HPV-18 (Cervarix®), et l'autre inclut également les HPV-6 et 11 en plus des 2 précédents (Gardasil®). Ces vaccins utilisent des pseudo-particules virales (VLP, pour *virus-like particules*) constituées par l'auto-assemblage de la principale protéine de capsid virale. Ces VLP dépourvues d'ADN sont non infectieuses ; mais elles suscitent des anticorps neutralisants. De fait, on réduit considérablement, chez les personnes vaccinées par rapport au groupe témoin, la survenue d'infection par ces virus ainsi que la survenue de dysplasies du col de l'utérus. C'est donc le 2^e vaccin contre le cancer (le 1^{er} étant le vaccin anti-HBV, contre le cancer du foie), vaccin contre le 2^e cancer de la femme !

Le vaccin HPV est désormais recommandé à toutes les jeunes filles de 11 à 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV. Le vaccin est également proposé en rattrapage aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 20 ans, sachant que la vaccination est d'autant plus efficace que ces femmes n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV. (de fait ces vaccins ne sont pas efficaces chez les femmes déjà infectées par HPV-16 et 18).

Attention : la vaccination n'est pas efficace à 100% (en particulier pas de protection contre les autres types d'HPV potentiellement à haut risque) et ne dispense donc pas du dépistage du cancer du col par réalisation de frottis qui doit être impérativement poursuivie chez toutes les femmes vaccinées ou non.

POINTS A RETENIR

- Virus nus à ADN très résistants ; se répliquent dans les cellules épithéliales
- A l'origine de tumeurs bénignes de la peau (verrues) et des muqueuses (condylomes)
- Existence de nombreux génotypes dont certains ont un potentiel oncogène (HPV à haut risque)
- Association entre Infection chronique par HPV de haut risque (principalement HPV 16 et 18) et cancer du col utérin
- ADN viral intégré dans le génome cellulaire dans les cellules cancéreuses
- Existence d'un vaccin (pseudo particules virales) et indications de la vaccination

VIRUS DE LA RAGE – ENTEROVIRUS

Il s'agit d'un regroupement quelque peu artificiel de virus qui partagent néanmoins les propriétés communes d'être des virus à ARN, ayant un tropisme pour le système nerveux et bénéficiant d'une vaccination efficace (seulement dans le cas des poliovirus pour les entérovirus). L'épidémiologie du virus de la rage est cependant très différente de celle des entérovirus, cette différence étant liée en particulier à la structure différente des particules virales : elle illustre la classique opposition entre la transmission des virus enveloppés et celle des virus nus.

1. VIRUS DE LA RAGE

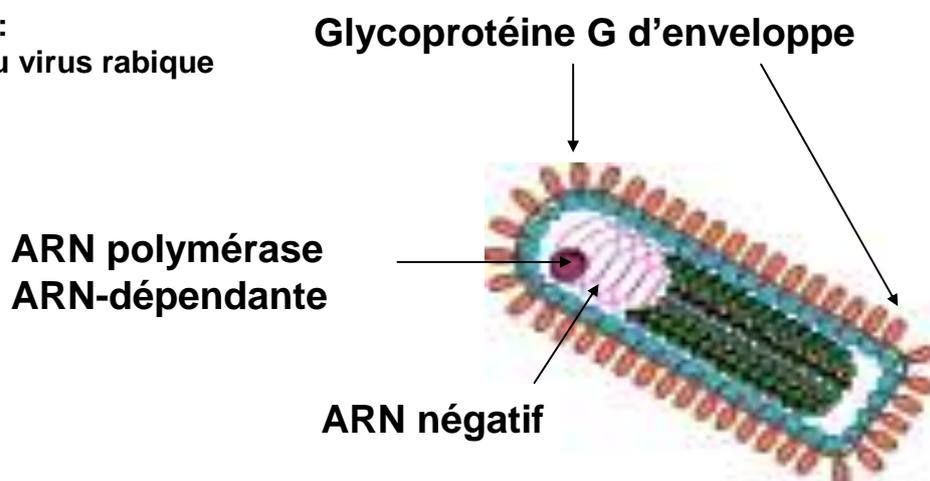
La rage est une encéphalomyélite animale touchant les mammifères, transmise accidentellement à l'homme par inoculation transcutanée, en général par morsure. Elle comporte une période d'incubation en général suffisamment longue pour qu'on ait le temps, après une morsure contaminante, de faire une sérothérapie et une vaccination du sujet. On le protège ainsi de la maladie avant que le virus n'ait atteint le cerveau. Dès que le cerveau est atteint et qu'apparaissent les signes d'encéphalite rabique, la mort est quasi inéluctable.

Depuis Louis Pasteur, rendu célèbre par la vaccination de Joseph Meister en 1885, les progrès ont été modestes : amélioration de la tolérance des vaccins, contrôle de la rage animale dans les pays riches, et très peu de résultats dans le traitement médical de la rage installée.

1.1. Structure du virus

Le virus rabique appartient au genre *Lyssavirus* (*lyssa* signifiant rage en grec) et à la famille des *Rhabdoviridae*. C'est un virus à ARN enveloppé. Il a une capsid tubulaire. Il est allongé, en forme de balle de revolver ou d'obus (figure). L'ARN est de polarité négative.

Figure 10.1 :
Structure du virus rabique



Son enveloppe, dérivée de la membrane cytoplasmique, porte des spicules constituées d'une glycoprotéine. Cette glycoprotéine G est un antigène immunoprotecteur : les anticorps anti-glycoprotéine induits par la vaccination sont neutralisants et protègent de l'infection.

Le virus rabique est extrêmement fragile et ne survit pas dans le milieu extérieur : c'est son mode de transmission transcutané par morsure qui lui permet de remédier à cette fragilité.

Il n'existe pas actuellement d'inhibiteur de la réplication virale utilisable en traitement curatif, malgré l'existence de la cible potentielle qu'est la réplicase virale (ARN polymérase ARN-dépendante).

1.2. Réservoir du virus

Dans nos régions, le réservoir du virus était, au temps de Pasteur, constitué par les chiens errants. Puis ce furent les renards après la Deuxième Guerre Mondiale, suite à une amplification de ce réservoir animal survenue initialement en Pologne et étendue à toute l'Europe. L'extension concomitante de la rage a atteint l'Europe de l'Ouest, en particulier le Nord et l'Est de la France au début des années 1970. La maladie a été finalement arrêtée grâce à la vaccination efficace des renards.

Dans la plupart des pays du Tiers-Monde le réservoir reste constitué par les chiens errants. A ce réservoir traditionnel, s'ajoutent quelques animaux spécifiques : les loups en Iran, les vampires (chauves-souris hématophages) en Amérique du Sud, la mouffette (sorte de putois) en Amérique du Nord. Il s'agit, pour tous ces animaux comme pour les chiens et le renard, de souches de rage "classique" (génotype 1, rage des mammifères terrestres et des chauves-souris américaines).

A côté de cela, les chauves-souris insectivores sont apparues comme un réservoir de variétés particulières de virus rabique dans diverses parties du monde, dont l'Europe, France comprise, avec l'EBL-1 et l'EBL-2 (EBL pour *European Bat Lyssavirus*) correspondant aux génotypes 5 et 6. Il faut désormais en tenir compte, même si les cas de rage humaine par ces deux génotypes en Europe sont rarissimes, et se souvenir que les souches de virus rabique des chauves-souris ont, au cours de l'évolution, précédé celles des carnivores. Les chauves-souris sont sans doute encore des réservoirs potentiels de nouvelles souches de virus rabique qui pourraient émerger si la rage classique du chien et des carnivores (génotype 1) quittait le devant de la scène

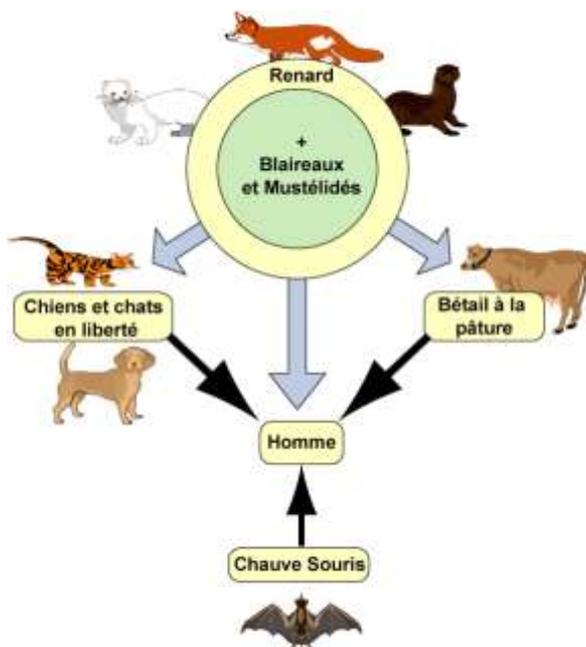


Figure 10.2 : Epidémiologie de la rage en Europe (avant la vaccination des renards qui a fait que cet animal n'est plus actuellement un réservoir) (d'après Traité de Virologie médicale, Editions ESTEM, 2003)

1.3. Contamination de l'homme

L'homme peut être contaminé par morsure d'un animal sauvage enragé, mais surtout par l'intermédiaire d'animaux domestiques eux-mêmes mordus par la faune sauvage: chiens, chats et bétail (figure). Dans tous les cas, c'est la salive des animaux qui est infectante. Chez l'animal enragé, le virus est dans le cerveau, surtout dans le lobe temporal et la corne d'Ammon ou hippocampe (système limbique dont dépend l'humeur de l'animal). Il passe aussi dans la salive et cela, quelques jours avant les premiers signes de rage. Cette excrétion salivaire pré-clinique fait que la rage peut être transmise par un animal apparemment sain.

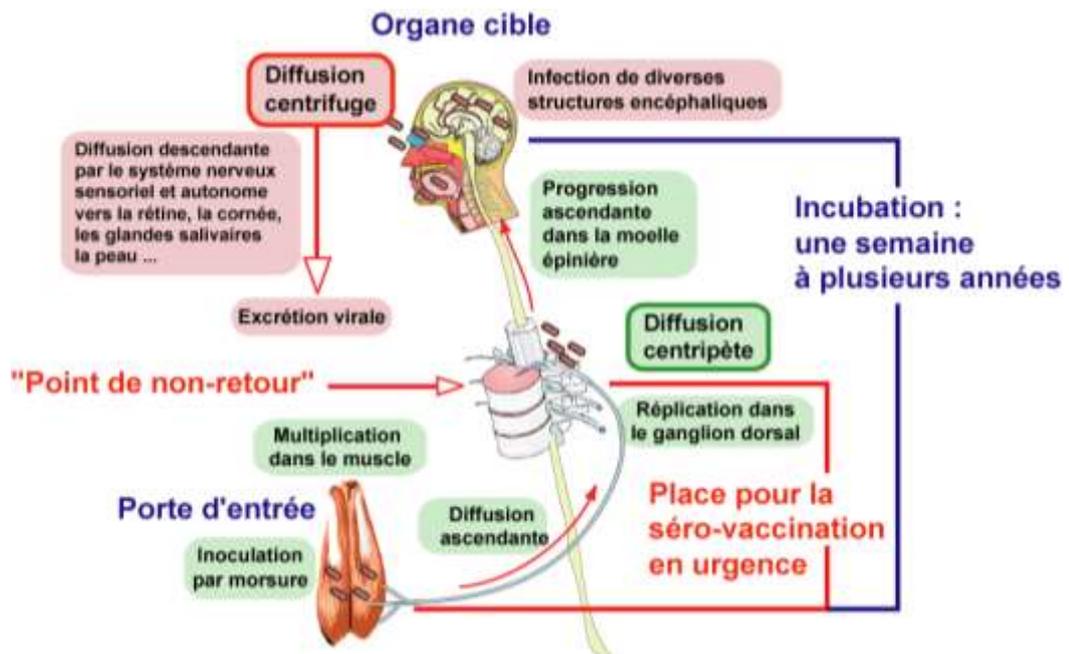
Ce virus présent dans la salive n'est pas capable par lui-même de traverser la peau saine, mais il pénètre à travers la peau par le fait d'une morsure, d'une griffure ou même par de simples excoriations cutanées, lors d'un léchage sur une peau lésée par exemple. Ainsi les herbivores domestiques enragés ne mordent généralement pas, mais leur salive peut fort bien contaminer les exploitants agricoles qui ont très souvent sur les mains de petites excoriations cutanées.

1.4. Trajet du virus dans l'organisme (figure)

Dans l'organisme, l'infection va gagner le cerveau en cheminant le long des nerfs, par voie axonale centripète. Ce trajet correspond à l'incubation de la rage, incubation de durée très variable, de 6 jours à un an ou plus. Elle est d'autant plus brève que la morsure siège plus près du cerveau (à la face), ou dans une zone richement innervée (doigts, organes génitaux), ou que l'inoculum viral est massif, par morsures multiples ou profondes. Ultérieurement, le virus diffuse du cerveau à tout l'organisme par voie nerveuse centrifuge : il est retrouvé alors au niveau de la peau, des muqueuses, des glandes salivaires.

En ce qui concerne la physiopathologie de la maladie, on ne comprend pas bien le mécanisme de la rage (perturbation de la neurotransmission, le virus étant relativement peu pathogène pour les cellules hôtes ?), ni d'ailleurs le mécanisme exact de la protection induite par le vaccin après morsure.

Figure 10.3 : Trajet du virus rabique dans l'organisme infecté (d'après Traité de Virologie médicale, Editions ESTEM, 2003)



1.5. Signes cliniques de la rage

Les prodromes consistent en une insomnie, de l'anxiété, une hyperesthésie généralisée. Le sujet ne supporte pas le contact de ses vêtements ; parfois il souffre de priapisme. L'hydrophobie est un signe classique mais non constant de rage : il correspond à un spasme pharyngo-laryngé à la déglutition des liquides. Il entraîne des étouffements par fausse route, s'étend largement jusqu'à la musculature respiratoire et, tel un réflexe pavlovien, s'installe à la seule vue ou évocation de l'eau. L'aérophobie est un spasme facio-cervical extensif, déclenché par insufflation d'air derrière l'oreille.

L'encéphalite proprement dite est plus tardive. A noter que 10% des cas de rage humaine sont purement paralytiques, sans hydrophobie, sous forme de paralysies ascendantes évoquant une poliomyélite ou un syndrome de Guillain-Barré. C'est un piège diagnostique auquel il faut penser. Chez l'animal, la rage peut être furieuse (cas habituel chez le chien, le chat, le renard) ou paralytique (cas habituel chez les ovins et les bovins). Chez l'animal sauvage, le premier signe est la perte de l'instinct de conservation, ce qui fait que l'animal approche l'homme sans crainte.

1.6. Détection du virus dans l'organisme infecté

Le virus est cherché du vivant du malade dans les cellules d'un frottis conjonctival ou nasal ou d'une biopsie cutanée. Le diagnostic rapide se fait par la RT-PCR, ou l'immunocytdiagnostic par immunofluorescence (IF) ou immunoperoxydase (IP) cherchant des corps de Negri (inclusions intracytoplasmiques). Ces techniques de diagnostic direct rapide ont remplacé la classique inoculation à la souris ou à des cellules neuronales en culture (dans lesquelles on recherchait également des corps de Negri). La recherche de virus peut être effectuée aussi dans la salive, le liquide céphalorachidien, les urines, voire une biopsie cérébrale.

1.7. Mesures à prendre après exposition potentielle au virus

1.7.1. Vis-à-vis de l'animal mordeur

S'il a des signes neurologiques d'encéphalomyélite, c'est-à-dire des troubles du comportement, il faut le considérer comme enragé, l'abattre et joindre un laboratoire spécialisé (Institut Pasteur à Paris). Ce laboratoire recherche le virus dans le cerveau, en particulier au niveau de l'hippocampe, grâce à un test diagnostique direct rapide : l'immunocytdiagnostic par IF ou IP recherche directement de l'antigène viral sous forme de corps de Negri dans les cellules de la corne d'Ammon ; surtout, on utilise de plus en plus la recherche de génome viral par RT-PCR.

Si l'animal domestique mordeur est apparemment sain, il faut le faire examiner par un vétérinaire toutes les semaines pendant 3 semaines, à la recherche des signes cliniques de la rage. Le vétérinaire établit un certificat à chaque visite. Le médecin a tout pouvoir - y compris de police - pour exiger cette démarche d'un propriétaire éventuellement récalcitrant.

1.7.2. Vis-à-vis du sujet mordu

Dans l'immédiat, il faut procéder à une désinfection de la plaie. Autrefois, on la cautérisait au fer rouge ; on utilise actuellement des produits antiseptiques virucides, le plus courant étant l'eau de javel. C'est urgent et capital, en raison de la fragilité du virus. Même l'eau savonneuse est efficace. Il ne faut pas oublier la prophylaxie antitétanique et l'antibiothérapie.

La décision du traitement antirabique est facile à prendre en cas de morsure par un renard ou tout autre animal sauvage. Un tel animal est sûrement enragé. En effet, l'instinct de conservation fait que les animaux sauvages fuient l'homme, à moins d'avoir des troubles du comportement dus à une encéphalite dont la cause majeure dans nos pays est la rage. De même, il faut traiter sans discussion en cas de morsure par un chien qui a disparu, ou en cas de blessure risquant de donner une rage à incubation courte (morsure à la tête, en zone richement innervée comme les doigts ou les organes génitaux externes, ou bien morsures multiples ou profondes). Parfois la décision de traiter ou de ne pas traiter est plus difficile à prendre.

De toute façon, il faut toujours demander conseil à un centre de traitement antirabique. Il en existe plus de 80 dans les différents départements français et le centre national de référence se trouve à l'Institut Pasteur de Paris (consulter le site : www.pasteur.fr > santé > centre antirabique).

Le traitement est la vaccination sans retard, à laquelle il faut adjoindre une sérothérapie antirabique (immunoglobulines antirabiques) dès qu'on a la moindre raison de craindre une incubation courte. Le vaccin destiné à l'homme est un vaccin inactivé (tué) préparé à partir de "virus fixe", une souche déjà atténuée par Pasteur par passages en série sur cerveau de lapin. Actuellement, on dispose de vaccins préparés en culture de cellules (fibroblastes embryonnaires humains ou cellules VERO). Ces vaccins actuels sont bien mieux tolérés que les vaccins antérieurs qui donnaient parfois une encéphalomyélite allergique, du fait qu'ils contenaient du matériel cérébral d'animaux adultes (cas du premier vaccin de Pasteur préparé sur moelle de lapin). Il faut d'urgence débiter une série de 4 injections intramusculaires (sans le deltoïde) : deux injections à J0 (une dans chaque deltoïde) puis une à J21 et à J30. L'efficacité des mesures disponibles a été prouvée par le fait qu'en France, même au cours de l'endémie de rage du renard, on n'a observé aucun cas de rage humaine autochtone.

1.7.3. Cas particulier des chauves-souris.

Est suspect tout animal au sol ou au comportement agressif. En cas de rencontre "inattendue", même sans morsure évidente (les morsures de chauve-souris, généralement minimes, passent inaperçues), il faut désinfecter immédiatement et joindre le Centre de traitement antirabique le plus proche.

1.8. Prévention

En France, il faut vacciner chiens, chats et bétail en zone endémique et autour de cette zone. On vaccine aussi à titre préventif les sujets professionnellement exposés : vétérinaires, gardes-chasses, techniciens de laboratoire, voire réanimateurs en neurologie. L'efficacité de la vaccination préventive est suivie sur le titre des anticorps anti-glycoprotéine d'enveloppe (anticorps neutralisants).

En ce qui concerne la rage du renard, un remarquable succès a été obtenu par la vaccination de ces animaux. Cela a consisté à répandre par hélicoptère, dans la zone d'endémie, des "croquettes" élaborées au goût du renard, contenant dans une ampoule de verre cassable du vaccin vivant atténué (virus de la vaccine recombinant exprimant le gène de la glycoprotéine d'enveloppe). Il en est résulté un arrêt puis un recul du front de la rage dans l'Est de la France et sa disparition. En 1995, on a observé en France 40 cas de rage animale (3.000 au maximum de l'épidémie) et l'on a procédé à près de 6.000 traitements antirabiques chez l'homme. Il n'y a désormais plus de cas de rage de carnivore autochtone en France. Mais il ne faut pas oublier la menace que constitue toujours pour l'homme la rage du renard hors de France, et surtout la rage canine dans le Tiers Monde. Il ne faut pas négliger non plus le risque lié aux nouveaux animaux de compagnie illégalement importés.

Dans le Tiers Monde, la situation reste très préoccupante. Au total dans le monde, plus de 50.000 morts par rage sont déclarées tous les ans dont la majorité en Inde et 60% des cas chez les enfants. Deux millions de sujets exposés par an ne reçoivent pas le traitement antirabique souhaitable, nouvelle illustration criante du fossé Nord-Sud. On envisage d'inclure la vaccination antirabique parmi les vaccinations obligatoires et de vacciner les chiens errants à l'instar des renards en Europe. Il vous est recommandé de vous vacciner contre la rage si vous devez séjourner de façon prolongée ou aller à l'aventure dans le Tiers Monde : vous pouvez vous faire mordre par un chien enragé, loin de toute ressource médicale ou dans des pays où les vaccins sont parfois médiocres en termes d'efficacité et de tolérance (des cas de rage s'y développent après vaccination !). De plus, si vous avez été vacciné(e), vous pourrez donner votre sang pour fabriquer des immunoglobulines antirabiques.

POINTS A RETENIR

- Le virus de la rage est un virus à ARN, enveloppé et fragile.
- Le virus de la rage infecte les mammifères, l'homme étant contaminé par morsure ou contact direct avec la salive infectée de ces animaux. Le réservoir du virus est constitué principalement par les chiens errants, certains carnassiers sauvages et les chauves-souris.
- Le trajet du virus dans l'organisme se fait par voie nerveuse, allant du site d'inoculation au cerveau. L'incubation de la maladie correspond au cheminement périphérique du virus. Quand le système nerveux central est atteint, la maladie se déclenche de façon irréversible. Le virus diffuse alors dans les tissus périphériques, dont les glandes salivaires, ce qui permet sa transmission à d'autres individus ou animaux.
- La maladie provoquée est une encéphalomyélite constamment mortelle.
- Le diagnostic virologique de l'infection se fait actuellement préférentiellement par RT-PCR sur le cerveau ou les prélèvements périphériques (salive, frottis conjonctival, biopsie cutanée) des animaux ou sujets atteints.
- Il n'existe pas (encore) de chimiothérapie efficace sur le virus rabique.
- Le traitement de la rage humaine se fonde sur sa prévention par un vaccin inactivé injectable administré en centre spécialisé, auquel s'ajoute l'administration d'anticorps (immunoglobulines) quand l'inoculation a été importante et/ou à un site proche du système nerveux central.
- Le vaccin est administré habituellement immédiatement après exposition, au tout début de la période d'incubation ; il peut être administré avant toute exposition chez des sujets à risque particulier du fait de leur profession ou de leurs déplacements.
- La vaccination des animaux domestiques participe à la prévention de la rage humaine.
- La rage humaine persiste de façon endémique au niveau mondial, tuant plus de 50 000 personnes par an.

2. ENTÉROVIRUS

2.1. Généralités

2.1.1. Définition et classification

Les entérovirus font partie de la famille des *Picornaviridae*, petits (*pico* en grec) virus à ARN (*rna*). Ils sont, dans les conditions naturelles, strictement humains. L'ARN viral est simple brin, non segmenté, de polarité positive. Les particules virales sont dépourvues d'enveloppe et ont toutes la même morphologie en microscopie électronique : virus icosaédriques nus, de 27 nm de diamètre. Comme les autres virus nus, ils sont très résistants. Il faut d'emblée préciser que les entérovirus, en dépit de leur nom, ne donnent pas fréquemment des gastroentérites.

Les entérovirus comportent plusieurs espèces virales : poliovirus, coxsackievirus A et B, échovirus, selon une classification ancienne établie à partir du pouvoir pathogène expérimental observé chez l'animal (souriceau nouveau-né et singe). Le nom de *Coxsackie* vient de la ville des Etats-Unis où l'on a isolé le premier des coxsackievirus. Echo est un acronyme : E pour entérique, C pour cytopathique, H pour Humain et O pour orphelins, "orphelins" de maladie car, à l'époque de leur découverte, on ne leur connaissait aucune maladie associée, ce qui n'est plus vrai maintenant.

Une nouvelle classification des entérovirus fondée sur l'analyse génétique distingue maintenant quatre groupes : les entérovirus humains A, B, C et D. Ainsi, les trois poliovirus appartiennent au groupe des entérovirus C, le coxsackievirus A-1 au groupe des entérovirus B.

Cette nouvelle classification a été appliquée aux entérovirus plus récemment découverts qu'on désigne par un numéro en fonction de la chronologie de leur identification : par exemple, l'entérovirus 71 qui appartient au groupe des entérovirus A ou l'entérovirus 94 qui appartient au groupe des entérovirus D. Cependant, la classification ancienne reste pertinente en pratique médicale et sera conservée pour ce cours.

2.1.2. Epidémiologie

Ces virus nus sont stables, dans le milieu extérieur et le tube digestif. A titre indicatif, les entérovirus persistent de quelques jours à 5 mois dans l'eau du robinet, la mer ou le sol, 2 à 3 mois dans les huîtres. Ils résistent mieux à la chloration et aux autres traitements des eaux que les bactéries. Ils résistent aux pH acides, à l'acidité gastrique. Ils sont capables de se multiplier sur toute la hauteur de la muqueuse du tube digestif, de la gorge à l'intestin. Ils sont éliminés dans les selles.

Ces virus, qui se multiplient dans la gorge, peuvent être projetés par la toux et donner lieu à une contamination respiratoire directe en face du sujet infecté. Mais c'est essentiellement par contamination fécale-orale que se propagent les entérovirus. En effet, l'élimination fécale favorise une contamination indirecte par l'intermédiaire d'aliments ayant été au contact d'eau souillée. Cette contamination est plus fréquente l'été et dans les pays très peuplés souffrant de mauvaises conditions d'hygiène. Leur diffusion se trouve limitée par les mesures d'hygiène collectives et individuelles, la mise à disposition d'eau potable et le lavage des mains.

Dans l'immense majorité des cas, les entérovirus donnent des infections inapparentes, asymptomatiques, qui ne dépassent guère le tube digestif. Les infections à expression clinique sont l'exception, et résultent pour la plupart d'une diffusion du virus dans l'organisme donnant une infection généralisée avec virémie ou d'une infection localisée (atteintes oculaires par exemple).

2.1.3. Multiplication

La plupart des entérovirus se multiplient en culture de cellules : ceci est vérifié pour les trois poliovirus, certains coxsackievirus A (mais pas tous), les six coxsackievirus B et la trentaine d'échovirus. La multiplication de ces virus à ARN est intra-cytoplasmique. Elle donne un effet cytopathique (ECP) qui est le même pour tous les entérovirus : une vaste inclusion cytoplasmique éosinophile repousse et aplatisse le noyau contre le bord de la cellule.

Du point de vue moléculaire, l'ARN viral est de polarité positive c'est à dire immédiatement traduit sur les ribosomes en protéines virales. Cet ARN est donc à la fois génomique et messenger. D'autre part, il est traduit d'un coup en une polyprotéine géante qui est secondairement clivée pour donner les protéines virales matures : protéase virale (qui s'autoclive à partir de la polyprotéine et effectue les autres clivages), ARN polymérase ARN-dépendante (ou répliquase, indispensable à la réplication du génome viral car il n'existe pas d'enzyme ayant cette fonction dans la cellule non infectée), protéines structurales constituant la capsid.

2.1.4. Caractères antigéniques

Les entérovirus humains, dont le nombre actuel dépasse 100, sont antigéniquement distincts. Contrairement aux adénovirus par exemple, il n'y a pas de réaction de groupe, ni pour l'ensemble des entérovirus, ni pour les poliovirus, ni pour les coxsackievirus, ni pour les échovirus. Cela a des conséquences pratiques péjoratives pour le sérodiagnostic, l'identification/typage et les possibilités de vaccination.

Ainsi, il n'existe pas un sérodiagnostic spécifique de groupe entérovirus, ni même un sérodiagnostic de groupe poliovirus, mais trois distincts, un pour chacun des trois types de poliovirus. En ce qui concerne l'identification des entérovirus, il n'y a pas de réaction immunologique de reconnaissance pour l'ensemble des entérovirus, ni même pour les poliovirus. Autrement dit, il n'existe pas une réaction unique permettant de dire d'un entérovirus que c'est un poliovirus. Mais il existe trois réactions de typage permettant de dire qu'un entérovirus est un poliovirus de type 1, ou bien de type 2, ou bien de type 3, ou bien qu'il n'est pas un poliovirus.

Toutefois, par RT-PCR, il est possible de dépister des séquences nucléotidiques “ conservées ” c’est à dire communes à tous les entérovirus. Cela a transformé le diagnostic des infections à entérovirus, grâce à une RT-PCR dite "consensus".

Il n'y a pas un seul vaccin efficace contre les trois poliovirus, mais trois vaccins distincts réunis en un vaccin trivalent.

2.2. Poliomyélite et poliovirus

2.2.1. Introduction

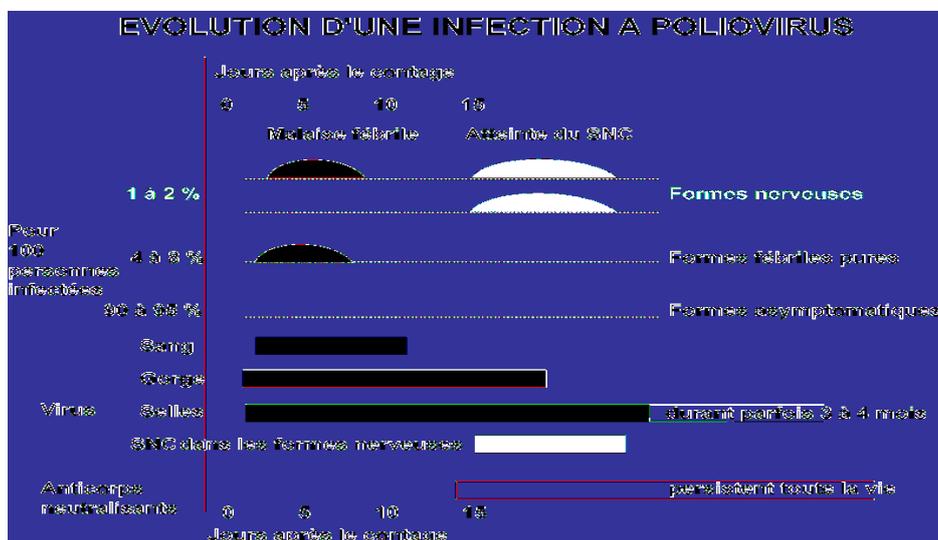
La poliomyélite, due aux trois types de poliovirus, est une maladie en voie d'éradication : selon l'OMS, en 2016, il ne reste plus que deux pays d'endémie (Afghanistan et Pakistan), alors qu'ils étaient plus de 125 en 1988. La probabilité d'être confronté à un cas de poliomyélite, qu'il s'agisse d'un cas autochtone ou importé, est donc faible mais non nulle. En effet, des flambées épidémiques ont été récemment décrites hors des trois pays d'endémie. Par ailleurs, cette maladie reste emblématique en virologie médicale tant pour la compréhension des maladies virales que pour les progrès observés dans le diagnostic virologique et la vaccination.

2.2.2. Clinique

Polio (sans y) veut dire gris en grec. La poliomyélite antérieure aiguë est en effet une myélite de la substance grise, plus précisément de la corne antérieure de la moelle épinière. Elle est caractérisée par des paralysies apparues au cours d'un syndrome infectieux avec fièvre et douleurs diffuses, après une période d'incubation d'environ deux semaines (voir figure 10.5). Ces paralysies sont parfois précédées de rétention d'urine et d'un syndrome méningé associant céphalées et raideur de la nuque. Elles sont brutales, asymétriques, périphériques, c'est-à-dire flasques avec abolition des réflexes ostéo-tendineux correspondants, sans signe de Babinski, sans troubles de la sensibilité objective.

Chez l'adulte, on observe des paralysies plus graves et plus fréquentes que chez l'enfant. En phase aiguë, une atteinte respiratoire peut résulter de trois mécanismes : la paralysie des muscles respiratoires, l'atteinte du centre respiratoire bulbaire, l'atteinte du noyau du IX. D'une façon générale, les paralysies ont des facteurs favorisants : la fatigue, les traumatismes, les injections, l'amygdalectomie, la grossesse et l'âge. Ainsi, quand l'hygiène s'est améliorée dans les pays industrialisés, les risques de contamination fécale-orale ont diminué et les habitants de ces pays ont rencontré les poliovirus plus tard dans leur vie, d'où une fréquence plus élevée des paralysies au cours des infections comme on l'a observé dans les pays occidentaux dans les années 1950 ; on assiste actuellement à un phénomène analogue avec un autre picornavirus, le virus de l'hépatite A, donnant une hépatite clinique plus souvent et plus sévèrement chez l'adulte que chez l'enfant.

Figure 10.5 : Pouvoir pathogène des poliovirus chez l'homme



La régression des paralysies commence au bout de deux semaines. Elle est très lente, pouvant s'étaler sur plusieurs années, et très souvent incomplète : les séquelles paralytiques sont le principal problème de la poliomyélite. De plus, des années plus tard, certains malades atteints de séquelles vont connaître une aggravation de leurs paralysies : c'est le syndrome post-poliomyélique dont le mécanisme n'est pas bien connu.

Ces formes neurologiques, c'est-à-dire avec paralysies, sont en fait l'exception, ne représentant guère plus de 1 à 2 % des infections à poliovirus. Dans 5 % des cas environ, l'infection à poliovirus donne uniquement le malaise général fébrile de trois jours. Dans l'immense majorité des cas, les infections à poliovirus sont inapparentes, surtout chez les jeunes.

2.2.3. Parcours de l'infection dans l'organisme

La diversité dans l'expression clinique correspond au fait que, dans l'organisme, le virus va plus ou moins loin, comme l'ont montré les études expérimentales chez le singe. Ce parcours, lorsqu'il est complet, comporte quatre phases successives :

- Phase digestive pendant laquelle le virus, inhalé ou plus souvent ingéré, se multiplie dans la muqueuse pharyngée et intestinale, de sorte qu'il est présent dans la gorge et dans les selles.
- Phase de multiplication dans les formations lymphoïdes : amygdales et ganglions cervicaux profonds pour la gorge, plaques de Peyer et ganglions mésentériques pour le tube digestif.
- Phase de virémie au cours de laquelle, chez certains sujets seulement, à partir des ganglions lymphatiques, le virus atteint les monocytes-macrophages du système réticuloendothélial et la graisse brune. Il s'y multiplie, ce qui donne le malaise fébrile de trois jours, et entretient la virémie.
- Phase nerveuse qui ne concerne que 1 à 2 % des sujets infectés et consiste en une atteinte du système nerveux central. Elle fait suite à toutes les phases précédentes, notamment la virémie. Cette atteinte du système nerveux central donne les paralysies ou une méningite lymphocytaire, ou ces deux manifestations associées. Selon les cellules nerveuses atteintes, neurones ou cellules gliales, les paralysies seront définitives ou régressives.

2.2.4. Diagnostic au laboratoire

L'isolement du virus est relativement facile car il est présent en abondance dans la gorge et les selles au début de la maladie. Il ne reste que quelques jours dans la gorge, mais il persiste durant des semaines dans les selles, et contamine ainsi l'environnement. De plus, les trois virus sont résistants, suscitant peu de problèmes pour le transport des prélèvements qui peut se faire simplement dans la glace ordinaire. Les trois poliovirus se multiplient très bien et rapidement en cultures de cellules courantes. Le typage par séroneutralisation se fait en trois jours. On différencie souches sauvages et souches vaccinales par des anticorps monoclonaux.

Le diagnostic rapide par RT-PCR est devenu la méthode de référence. Il utilise des amorces correspondant à une région conservée du génome des entérovirus.

Le sérodiagnostic recherche une élévation du titre des anticorps sur deux sérums, précoce (S1) et tardif (S2). Le sérodiagnostic se fait en neutralisation avec des souches de référence, une pour chaque type. En raison de la longue incubation de la maladie, il est souvent en défaut : lors du prélèvement de S1, les anticorps sont déjà à leur maximum dans la moitié des cas et l'on ne peut alors pas détecter l'élévation du titre des anticorps.

L'indication indiscutable de ce diagnostic est une suspicion de poliomyélite, la gravité de la maladie imposant cette démarche, nécessaire à la fois pour le sujet atteint et pour la collectivité. L'intérêt épidémiologique de ce diagnostic est aussi évident.

2.2.5. Vaccination contre la poliomyélite

On n'a pas à ce jour de chimiothérapie active sur ces virus, malgré l'existence d'une ARN polymérase ARN dépendante et d'une protéase virales qui constituent en théorie de très bonnes cibles. Le seul traitement est donc préventif. C'est la vaccination, très efficace, par un vaccin triple dirigé contre les poliovirus 1, 2 et 3. Il en existe deux sortes, le vaccin inactivé (tué) et le vaccin atténué (vivant), mais actuellement en France, on utilise essentiellement le vaccin inactivé (voir Tableau).

2.2.5.1. Vaccin inactivé

Le vaccin tué est préparé à partir de virus inactivés par divers moyens physico-chimiques : le formol et la chaleur. Ce vaccin est donc fait d'antigène inerte qui ne se multiplie pas et s'administre en injection par voie intra-musculaire ou sous-cutanée. Il suscite des anticorps circulants, qui empêchent la phase virémique et la phase nerveuse de l'infection en cas de contamination ultérieure par les poliovirus. En revanche, le vaccin tué ne suscite pratiquement pas d'anticorps de type IgA dans les sécrétions digestives et donc pas de barrière immunitaire digestive. Il n'empêche donc pas ultérieurement une infection par les poliovirus et la dissémination à d'autres personnes, mais cette infection, si elle survient, ne dépassera pas les phases digestive et lymphatique. Le vaccin tué a l'avantage de ne présenter aucun danger, il est utilisable chez la femme enceinte et chez les sujets immunodéprimés.

2.2.5.2. Vaccin atténué

Il est fait de mutants atténués obtenus par passages en série (une cinquantaine de fois) de poliovirus naturels en culture de cellules. Cette opération a sélectionné des mutants bien adaptés à ces cellules mais qui ont perdu l'essentiel de leur pathogénicité vis-à-vis du système nerveux central. Le vaccin est donc fait de virus vivants qui se multiplient dans l'organisme vacciné mais n'atteignent pas le système nerveux central, chez l'hôte normal du moins. Ainsi, quand on inocule expérimentalement les virus mutants atténués au singe directement dans la moelle épinière, ils se multiplient au point d'inoculation, mais pas au-delà, alors que les poliovirus naturels, dits sauvages, donneraient par cette voie des paralysies foudroyantes du fait d'une extension de l'infection à tout le système nerveux central.

Le vaccin vivant est administré par voie orale (en gouttes), ce qui le rend moins coûteux que le vaccin tué. Le vaccin se multiplie dans le tube digestif et peut diffuser aux membres de l'entourage. Il suscite des anticorps digestifs de type IgA et induit ainsi une barrière immunitaire locale. Son action est plus durable que celle du vaccin tué.

En revanche, il est plus thermolabile que le vaccin inactivé et rapidement invalidé par rupture de la chaîne du froid ; il peut être concurrencé dans l'intestin par d'autres entérovirus qui vont l'empêcher de se multiplier (phénomène d'interférence), ce qui est fréquent dans les pays du Tiers-Monde où ces entérovirus circulent de façon endémique.

Comme tout vaccin vivant, le vaccin antipoliomyélique atténué est contre-indiqué chez la femme enceinte. Il est formellement contre-indiqué chez les sujets immunodéprimés car il donne parfois sur ce terrain une atteinte du système nerveux central faite de paralysies progressives et d'une encéphalite souvent mortelle.

De plus, même chez le sujet immunocompétent, il donne exceptionnellement des paralysies identiques à celles de la poliomyélite, du fait de mutations réverses ou de recombinaisons génétiques avec d'autres entérovirus qui restaurent la neurovirulence. Un tel événement est rare (une fois pour plusieurs millions de prises du vaccin) et concerne le sujet vacciné lui-même, mais aussi les membres de l'entourage. Ces mutations réverses sont en effet favorisées par les passages d'homme à homme, telles qu'on en voit dans l'entourage des sujets vaccinés. Donc, quand on vaccine un enfant par le vaccin vivant, il est conseillé de vacciner simultanément les membres de l'entourage qui ne l'auraient pas été auparavant comme il est impératif de vérifier l'absence de sujets immunodéprimés dans l'entourage (leucémie, greffe, par exemple).

Tableau : Propriétés comparées des deux types de vaccins antipoliomyélitiques

	Poliovaccin oral (atténué)	Poliovaccin injectable (inactivé)
Nature	Virus mutants atténués par passages en série au laboratoire	Virus sauvages inactivés par des agents physicochimiques
Valence	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)	Triple (poliovirus 1, 2 et 3)
Multiplication dans l'organisme	Oui	Non
Induction d'une immunité locale digestive	Oui	Non
Induction d'une immunité générale protégeant le système nerveux	Oui	Oui
Diffusion possible à l'entourage	Oui	Non
Risque de paralysies par mutation réverse ou recombinaison	Oui	Non
Risque de paralysies chez les personnes immunodéprimées	Oui	Non
Utilisation chez la femme enceinte	Non	Oui
Coût de production et d'administration	Modéré	Elevé

2.2.5.3. Pratique de la vaccination

En France, où la circulation des poliovirus est extrêmement réduite depuis plusieurs années, seul est utilisé le vaccin inactivé. Appliqué correctement et exclusivement dans les pays nordiques, il y a fait disparaître totalement la poliomyélite, sans les risques du vaccin vivant, depuis plusieurs décennies. Le calendrier vaccinal 2013 propose un schéma simplifié de primovaccination comportant deux injections aux âges de 2 et 4 mois, suivies d'un rappel avancé à l'âge de 11 mois, en association avec les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire, *Haemophilus influenza b* et hépatite B. Chez l'adulte, les rappels sont recommandés aux âges de 25, 45 et 65 ans, puis tous les 10 ans, après 65 ans.

L'OMS poursuit sa campagne d'éradication de la poliomyélite dans le monde. Ce programme s'appuie sur l'utilisation conjointe des deux formes de vaccin, avec une priorité marquée pour le vaccin atténué. Cette éradication est compromise par les oppositions culturelles et religieuses, parfois violentes, à la vaccination dans les derniers pays d'endémie.

2.3. Echovirus, coxsackievirus et nouveaux entérovirus (entérovirus EV-68 à EV-108)

2.3.1. Expression clinique

Les infections par les entérovirus autres que les poliovirus sont très fréquentes et, parmi elles, les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. Dans les formes symptomatiques, les manifestations cliniques sont très variées, avec des syndromes spécifiques rattachés particulièrement à certains de ces entérovirus et des syndromes non spécifiques qui peuvent être provoqués par n'importe lequel d'entre eux.

L'herpangine et le syndrome main-pied-bouche, dus aux coxsackievirus A (en particulier le CA-16) ou à l'entérovirus 71 (EV-71), comportent des éruptions vésiculeuses caractéristiques. Le coxsackievirus A-24 et l'EV-70 sont des agents de conjonctivite hémorragique. Les coxsackievirus B (de B-1 à B-6) sont responsables de myocardites, péricardites, de pleurodynies (maladie de Bornholm). L'échovirus 16 est l'agent de l'exanthème de Boston. L'EV-68 a été reconnu comme agent de bronchiolite. L'EV-71 peut être responsable d'infections du système nerveux sévères, en particulier chez l'enfant et lors d'épidémies en Asie du Sud-Est.

De façon moins spécifique, les entérovirus autres que les poliovirus provoquent des syndromes fébriles isolés, des fièvres éruptives à type d'exanthème maculeux, d'affections des voies aériennes supérieures et inférieures, d'évolution spontanée favorable. Ils sont la première cause de méningites lymphocytaires aiguës bénignes. Moins fréquemment, ils sont responsables d'encéphalites et, parfois, de paralysies évoluant le plus souvent vers une régression totale. Ils peuvent induire des infections disséminées sévères, comportant des atteintes hépatiques, cardiaques, neurologiques et engageant le pronostic vital, chez les nouveau-nés et les sujets immunodéprimés.

Les entérovirus sont soupçonnés d'induire parfois des infections évoluant sur le mode chronique ou conduisant à des maladies chroniques. En particulier, les infections à coxsackievirus B seraient impliquées dans le déclenchement d'un diabète juvénile et dans certaines myocardiopathies.

2.3.2. Diagnostic

L'isolement du virus se fait à partir de prélèvement de gorge et de selles, éventuellement du liquide céphalo-rachidien ou du liquide de vésicule. Ces virus se multiplient en culture de cellules, mais très difficilement pour certains d'entre eux. Le test diagnostique direct essentiel pour les entérovirus est maintenant la RT-PCR, grâce à l'existence de séquences génomiques conservées.

Le sérodiagnostic passe nécessairement par l'isolement préalable du virus chez le malade, car il n'y a pas un sérodiagnostic spécifique de l'ensemble des entérovirus non poliovirus et le nombre des sérotypes différents interdit de pratiquer ce diagnostic sans orientation virale précise. En pratique, son intérêt est très limité.

2.3.3. Traitement

Il n'y a pas de vaccin, vu la multiplicité des sérotypes (plus d'une centaine) ni de chimiothérapie spécifique actuellement disponibles. Certains inhibiteurs spécifiques du cycle viral (notamment le pléconaril, un inhibiteur de décapsidation) ont été étudiés mais n'ont pas connu de développement clinique significatif jusqu'à présent.

POINTS A RETENIR

- Les entérovirus sont des petits virus nus à ARN de la famille des *Picornaviridae*.
- Les entérovirus comportent plus d'une centaine d'espèces virales dont les poliovirus, coxsackievirus A et B, échovirus.
- Ce sont des virus résistants, transmis principalement par voie fécale-orale.
- La plupart se multiplie dans le tube digestif (d'où leur nom) et souvent de façon asymptomatique.
- Dans une minorité de cas, les infections à entérovirus diffusent à partir du tube digestif et donnent des maladies soit non spécifiques (fièvre, méningites, éruptions cutanées, affections des voies aériennes) soit spécifiques dépendant de l'espèce virale en cause (poliomyélite, herpangine, myocardites). On observe des formes très sévères chez les immunodéprimés et les nouveau-nés.
- La poliomyélite, due à un des trois poliovirus 1, 2 et 3, est une myélite touchant les neurones moteurs de la moelle épinière, se manifestant par des paralysies aiguës et évoluant vers des séquelles motrices. Cette maladie est en voie d'éradication grâce à la vaccination.
- Les entérovirus sont la première cause virale de méningites aiguës.
- Le diagnostic virologique se fait principalement par RT-PCR sur les prélèvements pharyngés, de selles, de lésions cutanées, de LCR, de liquides oculaires, effectués en fonction des signes cliniques.
- Il n'existe pas de chimiothérapie active et commercialisée contre les entérovirus.
- Le traitement préventif n'existe que contre les trois poliovirus avec un vaccin trivalent existant sous deux formes : vaccin tué (inactivé) et vaccin vivant (atténué), dotés de propriétés et d'indications différentes.

VIRUS DES HÉPATITES VIRALES - 1^{ère} partie

LES "VIRUS DES HÉPATITES"

Bien que des virus comme l'EBV, le CMV ou le virus de la fièvre jaune puissent donner d'authentiques hépatites, on réserve le nom générique de virus des hépatites aux virus des hépatites A, B, C, D, E.

Ces derniers ont en commun, outre leur hépatotropisme, des difficultés, voire une impossibilité d'isolement en culture, ce qui explique l'apport déterminant de la virologie moléculaire dans leur étude.

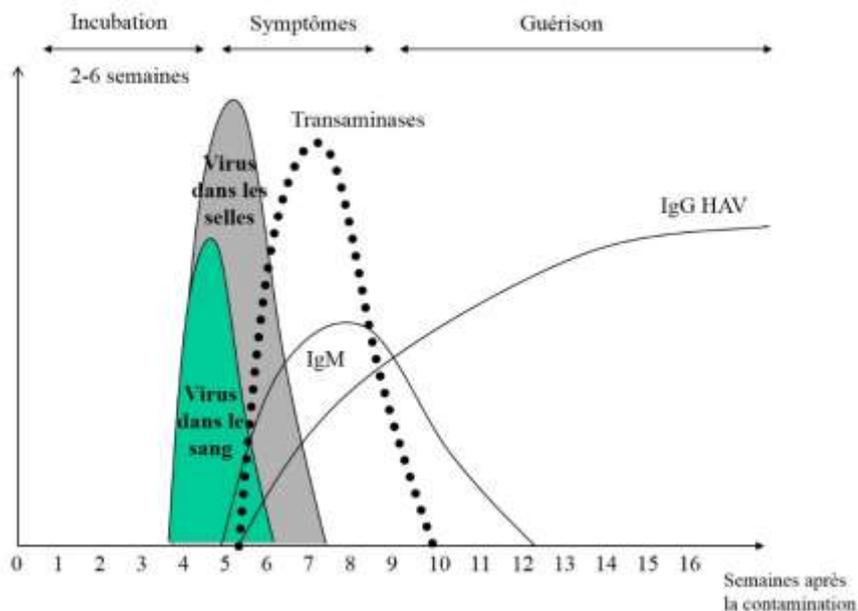
Une particularité remarquable des virus B, C et D est leur aptitude à donner une hépatite chronique, grevée des complications à long terme que sont la cirrhose et le cancer primitif du foie, alors que les hépatites A se limitent à une hépatite aiguë. Enfin, les hépatites E génèrent le plus souvent une infection aiguë qui peut dans de rares cas être à l'origine d'une infection chronique (dans un contexte d'immunodépression associée) et entraîner des complications associées à une atteinte chronique du foie.

CARACTERES GENERAUX DES HÉPATITES VIRALES AIGUES

Dans les formes à expression clinique, l'atteinte hépatique se traduit par l'installation d'un ictère, d'une anorexie importante avec asthénie. La décoloration des selles et la couleur foncée des urines témoignent de ce que l'ictère qui suit est en partie par obstruction des voies biliaires. La fièvre est surtout le fait de l'hépatite A. Le signe biologique essentiel est l'augmentation des transaminases (ALAT/ASAT) dans le sérum, témoin de la cytolyse hépatique et de la bilirubine à l'origine de l'ictère cutanéomuqueux.

Histologiquement, 3 éléments sont présents : une nécrose cellulaire, à prédominance centrolobulaire, une réaction inflammatoire qui mobilise surtout des cellules mononucléées et prédomine dans les espaces porte, une régénération des cellules hépatiques. Le diagnostic différentiel comprend notamment la mononucléose infectieuse, les hépatites médicamenteuses ou toxiques, et en pays tropical la fièvre jaune ou la Dengue.

1. LE VIRUS DE L'HÉPATITE A (HAV ou VHA).



Diagnostic d'une infection par le VHA

Classé pour un temps parmi les entérovirus, c'est un virus nu à ARN de la famille des *Picornaviridae*. Comme pour les entérovirus ou les salmonelles, la transmission, interhumaine, est essentiellement féco-orale, avec un large réservoir de virus dans le Tiers Monde. Un risque particulier est lié à la consommation de coquillages et de crudités souillées. Comme pour les poliovirus, l'expression clinique est d'autant plus marquée que l'âge est plus avancé.

Ainsi la circulation du HAV, intense dans les pays chauds et pauvres, y passe souvent inaperçue car les enfants sont infectés tôt à un âge où l'expression clinique de la maladie est restreinte. Les visiteurs venus de pays riches, exempts d'anticorps, y risquent une infection cliniquement manifeste avec hépatite. La circulation des poliovirus dans les mêmes pays pose un problème analogue. La contagiosité de l'infection à HAV va environ de deux semaines avant à une semaine après l'apparition de l'ictère (voire plus longtemps).

Le virus a été détecté pour la première fois dans les selles par une technique d'immuno-électromicroscopie. Cela a consisté à traiter en phase aiguë un extrait de selles avec un sérum de convalescent d'hépatite A. Les anticorps spécifiques anti-HAV rassemblent les particules virales en agglomérats plus faciles à voir en microscopie électronique que des particules dispersées.

En fait en pratique médicale courante, le diagnostic d'hépatite A repose sur la détection dans le sérum d'anticorps spécifiques de classe IgM par technique ELISA. La recherche d'une séroconversion en IgG anti-HAV n'est pas faite car, avec une incubation allant de 2 à 6 semaines, le patient est vu après la séroconversion.

Chez un individu sans signe d'hépatite, la présence d'IgG anti-HAV signe soit un contact antérieur avec le virus soit une vaccination; cette immunité conférant une protection contre l'infection.

L'évolution de l'hépatite A est favorable car le risque d'hépatite aiguë fulminante est faible et l'infection chronique inexistante. Cependant la sévérité de l'infection augmente avec l'âge avec un risque d'hépatite fulminante de l'ordre de 2 % si l'infection survient après 40 ans.

Il n'existe pas de traitement de l'hépatite A aiguë autre que le traitement symptomatique.

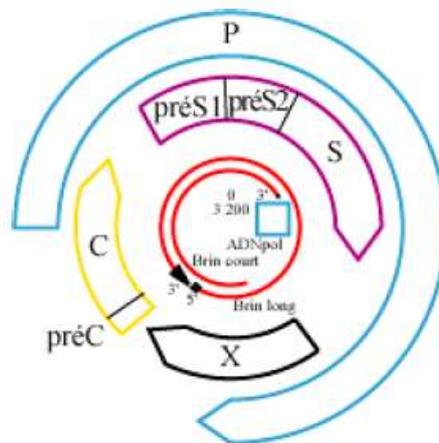
Le vaccin inactivé est recommandé aux voyageurs, aux adultes non immunisés et enfants au-dessus de 1 an voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers (personnes atteintes de maladie chronique du foie, qui peut se décompenser par survenue d'une hépatite A, patients atteints de mucoviscidose), les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Ce vaccin, administré en 2 injections (0-M6 ou 12), est efficace et bien toléré.

2. LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB ou VHB)

Il est très différent du virus de l'hépatite A, tant par sa structure que par son pouvoir pathogène. Il expose au risque d'hépatite fulminante, d'un portage sain, d'hépatite chronique active, d'hépatite occulte, de cirrhose et de cancer primitif du foie.

2.1. Structure du virus

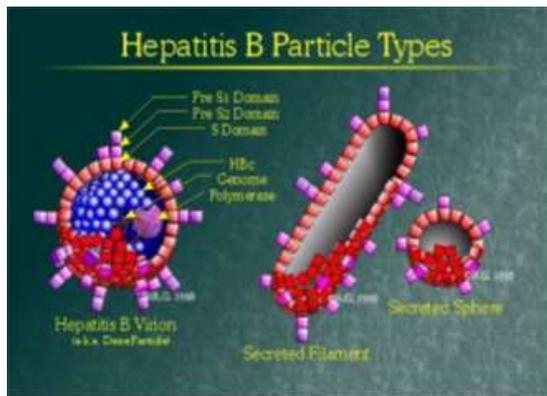
Il est classé parmi les *Hepadnaviridae* en raison de son tropisme hépatique et de la nature de son génome. Celui-ci est un ADN circulaire, partiellement bicaténaire (sur environ 3/4 de sa circonférence), de petite taille (3200 paires de bases = le plus petit génome à ADN parmi les virus humains connus), associé à l'ADN polymérase virale.



Génome du VHB

La compacité de l'ADN génomique viral est telle que les protéines virales sont codées par des cadres de lecture partiellement chevauchants. Ces gènes sont le gène S pour l'antigène HBs (en fait subdivisé en 3 séquences d'enveloppe codant les protéines préS1-préS2-S, préS2-S et S), le gène C pour l'antigène HBc et pour l'antigène HBe (à partir de deux sites d'initiation différents en préC pour l'antigène HBe et C pour l'antigène HBc), le gène P pour l'ADN polymérase virale et le gène X pour une protéine transactivatrice.

La capside ou core qui contient le génome est formée de protéines HBc (c pour capside et portant l'AgHBc) associé en dimère. Elle a un diamètre de 27 nm, elle est entourée d'une enveloppe virale formée de lipides cellulaires provenant du réticulum endoplasmique et de glycoprotéines virales. Ces protéines d'enveloppe sont appelées : petites protéines d'enveloppe ou antigène S ou HBs ou AgHBs (s pour surface), protéines moyennes d'enveloppe ou antigène PréS2-S et grandes protéines d'enveloppe ou antigènes PréS1-PréS2-S. La synthèse virale dans les hépatocytes produit un large excès d'antigène HBs sécrété sous forme de particules virales vides en forme de tubules de 100 nm et de sphérules de 22 nm de diamètre, dépourvus de génome viral.



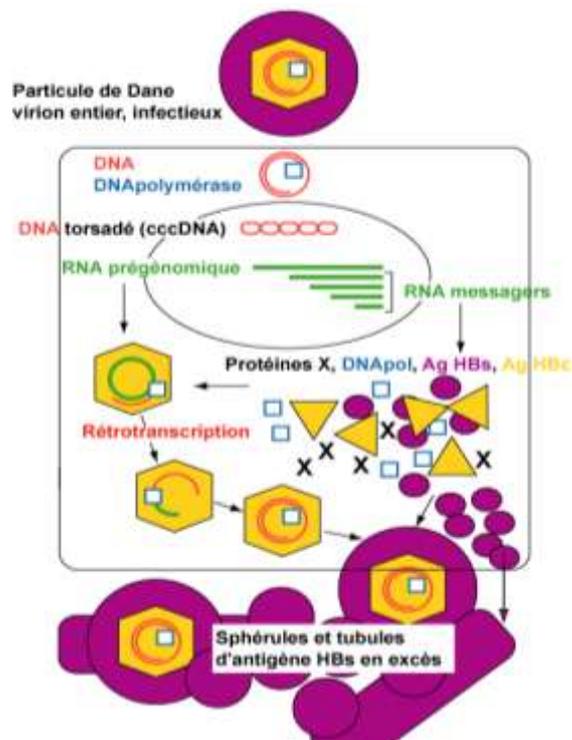
Le virus infectant est comme toujours la particule virale complète, appelée particule de Dane, de 42 nm de diamètre, où la nucléocapside est entourée d'une enveloppe constituée d'antigène HBs mais également des protéines d'enveloppe moyennes et grandes. Les particules de Dane infectieuses sont très minoritaires par rapport aux sphérules et tubules d'antigènes HBs en excès (10^3 à 10^6 fois plus nombreux que les particules virales infectieuses).

Le virus VHB est un virus relativement résistant malgré sa structure enveloppée (il résiste à l'éther, à une température de 56° C pendant 30 minutes). On ne sait pas produire facilement le virus en lignée cellulaire (sauf en culture primaire d'hépatocytes ou sur lignée d'hépatome mais après différenciation cellulaire) mais plusieurs modèles animaux ont été développés comme l'infection chez le chimpanzé ou des modèles de souris transgénique qui ont permis de mieux cerner le rôle du VHB dans l'atteinte hépatique. Le récepteur hépatocytaire du VHB a été identifié récemment. Il s'agit d'un récepteur aux sels biliaires, le récepteur NTCP (sodium taurocholate cotransporter polypeptide).

L'antigène HBs est le principal marqueur sérique d'infection. Il est présent dans le cytoplasme des hépatocytes (hépatocytes en verre dépoli après coloration non spécifique). L'antigène HBs comporte un déterminant constamment présent, «le déterminant antigénique a », auquel s'ajoutent des déterminants spécifiques de sérotypes diversement associés : adw, adr, ayw et ayr. Ces déterminants antigéniques ont permis d'établir une classification par sérotypage. Aujourd'hui, cette classification a été abandonnée au profit du génotypage (classification sur la séquence nucléotidique du VHB) allant du génotype A à H avec 8% de différence génétique entre chaque génotype.

L'antigène HBc, constituant la capsid ou core, présent dans le noyau et le cytoplasme des hépatocytes infectés, ne passe pas isolément dans le sérum (il est toujours associé à l'enveloppe virale dans les particules de Dane). Enfin, une forme tronquée dérivée de cet antigène HBc (par maturation post traductionnelle), nommée antigène HBe est lui secrétée de la cellule infectée par le VHB vers le sang. La présence de l'antigène HBe dans le sérum témoigne d'une réplication active en absence de traitement antiviral.

2.2. Multiplication dans l'hépatocyte infecté



On a avancé que l'attachement du virus sur la cellule cible (les hépatocytes) se faisait par interaction avec l'antigène préS1 côté virus. De nombreux candidats (l'albumine polymérisée) ont été évoqués comme possibles récepteurs du VHB sur l'hépatocyte mais ce n'est que récemment qu'il a été démontré que le récepteur NTCP était essentiel à l'infection par le VHB. Après endocytose du virus, la nucléocapside virale migre jusqu'au noyau et libère le génome viral au niveau d'un pore nucléaire. Dans le noyau de l'hépatocyte, le 2^{ème} brin de l'ADN viral est complété puis le génome se circularise et se compacte en cccDNA (pour *covalently closed circular DNA*). Ce cccADN ou ADN superenroulé sert de matrice à la transcription virale. Il est recouvert d'histone et ressemble à un minichromosome. Ce cccDNA a une très longue demi-vie et pourrait persister même au-delà de la « guérison biologique » (séroconversion du système HBs).

Le cccDNA permet la transcription de 4 ARN viraux non épissés, dont l'ARN pré-génomique, plus grand que le génome viral. Dans le cytoplasme de l'hépatocyte, la première étape de la réplication passe par l'incorporation d'un ARN pré-génomique et d'une molécule de polymérase virale dans une capsid intra-cytoplasmique constituée de protéines HBc et prenant spontanément une structure icosaédrique. Cette structure forme une nucléocapside. L'ARN pré-génomique est ensuite rétrotranscrit en ADN génomique sous sa forme définitive (ADN circulaire partiellement bicaténaire) par l'ADN polymérase virale, douée d'une activité transcriptase inverse. La présence de cette activité enzymatique de transcriptase inverse explique la sensibilité du VHB au traitement par des analogues nucléos(t)idiques qui ont d'abord été connus pour leurs activités anti-VIH.

Le VHB n'est pas un virus cytopathique et sa multiplication au sein des hépatocytes ne provoque généralement pas de cytolysse. C'est la réponse immunitaire de l'hôte, en particulier l'immunité à médiation cellulaire, dirigée contre les protéines virales exprimées à la surface des hépatocytes qui est responsable de la cytolysse. Schématiquement, une réponse immunitaire adaptée mènera à la guérison, une réponse trop intense se traduira par une hépatite sévère voire fulminante alors qu'une réponse de faible intensité contribuera à l'établissement d'une infection chronique.

Le principal site de multiplication du VHB est constitué par le foie et les hépatocytes. Les lymphocytes constituent un réservoir accessoire extra-hépatique rendant compte de la réinfection par le VHB du foie greffé en absence de traitement antiviral post-greffe.

2.3. La transmission du VHB

2.3.1. Transmission parentérale

Le principal vecteur de transmission du virus est le sang d'où ce qu'on appelle une contamination parentérale, c'est-à-dire par transfusion de sang, par injection ou piqûre accidentelle avec du matériel non ou mal stérilisé. Le VHB est très répandu chez les drogués par voie veineuse partageant leurs seringues, contamination également possible par acupuncture, rasage, tatouage.

Avec ce virus résistant et à titre élevé dans le sang, une effraction cutanée ou muqueuse même minime peut être à l'origine d'une contamination s'il y a mise en contact de cette plaie minime avec du sang contenant le virus. Une piqûre d'un personnel avec une aiguille ayant servi pour un malade infecté expose à un risque d'infection du personnel non vacciné d'environ 30 % (c'est un risque de 3% pour le virus de l'hépatite C et de 0,3% pour le VIH).

Il faut bien retenir que le sang est le vecteur principal mais non exclusif du VHB et qu'il existe des professions à risque : le personnel de laboratoire et le personnel soignant, les services les plus dangereux étant de loin les centres d'hémodialyse chronique et les laboratoires qui leur sont attachés. Jusqu'à la vaccination, il y avait dans les centres d'hémodialyse une situation endémique, avec de nombreux patients porteurs chroniques ; le personnel soignant y était exposé à un risque d'hépatite B de 10 à 20 fois supérieur à celui encouru par le personnel soignant dans son ensemble. Dentiste est également une profession exposée.

Cette situation s'est transformée depuis la vaccination systématique des sujets exposés ou entrant dans une profession exposée. Il importe en effet de vacciner, avant exposition au risque, tous les étudiants futurs médecins, dentistes, infirmiers, sages-femmes, techniciens d'analyses biologiques médicales et biologistes en contact avec des prélèvements humains.

2.3.2. Transmission sexuelle

Le VHB est présent dans les sécrétions génitales, et donc les rapports sexuels sont également sources de contamination et cette infection fait partie des IST (favorisée par les rapports sexuels précoces et à nombreux partenaires). De plus, le VHB est également présent en petite quantité dans toutes autres sortes de liquides biologiques potentiellement contaminants (salive, urine, selles, sueur, larmes...).

2.3.3. Transmission mère-enfant

La transmission mère-enfant est très importante par sa fréquence et sa gravité à long terme. Les femmes enceintes porteuses chroniques, même asymptomatiques, de l'antigène HBs (porteuses « inactives ») peuvent transmettre le virus à leur enfant. La transmission est accrue par la présence de l'antigène HBe et de charge virale élevée dans le sérum (risque de 90 % en cas d'HBe+ et 5 à 20 % en cas d'HBe-). La transmission du virus à l'enfant est exceptionnelle en cas d'hépatite B aiguë de la mère au début de grossesse. En revanche l'enfant court un risque d'infection dans 50 % des cas d'hépatite B aiguë maternelle durant le troisième trimestre de la grossesse.

En cas de répllication virale élevée ($>10^7$ UI/ml) au cours du dernier trimestre de grossesse, une prise en charge thérapeutique doit être envisagée afin de diminuer le risque de transmission mère enfant. Sauf exception, la contamination n'est pas intra-utérine, mais périnatale (à J0) et postnatale (dans les premières années de vie de l'enfant). Cette transmission peut être bloquée par une sérovaccination du nouveau-né (administration conjointe du vaccin et d'immunoglobulines spécifiques).

Il faut souligner l'efficacité très importante de cette sérovaccination du nouveau-né dans la prévention de la transmission de cette infection mais elle nécessite d'être obligatoirement initiée dans les 12-24 premières heures de vie.

En absence de sérovaccination, la majorité des enfants infectés sont anictériques, sans signe d'hépatite aiguë et l'hépatite B fulminante est exceptionnelle. Cependant, ils restent porteurs chroniques, ce qui à terme, conduit à l'apparition de complications tardives redoutables que sont l'hépatite chronique active, la cirrhose et le cancer primitif du foie : pour un nouveau-né infecté ce risque de complications tardives redoutables est de 40 % après 40 ans de vie.

C'est par cette transmission mère-enfant que l'on explique l'endémie de portage chronique propre aux régions en voie de développement, soit 240 millions de porteurs chroniques : jusqu'à 20 % de la population est porteur du VHB dans le sang dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne ou d'Asie du sud-est. Depuis quelques années, la vaccination systématique de nouveau-né à la naissance en Asie a réduit cette prévalence de portage chronique du VHB et montre déjà un impact par une diminution de l'incidence du cancer du foie.

Les dernières données indiquent qu'en France métropolitaine la transmission sexuelle est devenue la première cause d'infection par le VHB, depuis que l'on dépiste systématiquement l'antigène HBs chez les femmes enceintes et que la plupart des usagers de drogue ne partagent plus leurs seringues.

2.4. Evolution des marqueurs biologiques au cours de l'infection aiguë résolutive par le VHB

Alors que l'incubation est en moyenne de 1 à 2 mois (4 semaines à 6 mois), l'antigène HBs apparaît dans le sang quelques semaines après le contage et précède l'augmentation des transaminases hépatiques ALAT et de l'ictère. Il persiste environ deux mois et c'est au cours de la convalescence qu'il disparaît dans les formes résolutes (95% des cas chez les adultes immunocompétents). Lorsque cet antigène HBs perdure, il signe la persistance de l'infection virale. On définit le portage chronique (ou infection chronique) du VHB par la persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois.

L'antigène HBc est masqué par l'antigène HBs (enveloppe) et n'est pas détecté par les tests usuels. Le diagnostic de l'infection par le VHB utilise également des paramètres viraux indirects et en particulier les anticorps dirigés contre les antigènes HBs, HBc et HBe.

Au cours de l'infection aiguë par le VHB, ce sont d'abord les anticorps anti-HBc qui sont détectés. Les IgM anti-HBc signent cette infection aiguë, disparaissant plusieurs mois après le contage, tandis que les IgG anti-HBc sont durables et persistant à vie. Les anticorps anti-HBs apparaissent les derniers, durant la convalescence, mais ils peuvent persister des années après la résolution de l'infection virale. Ce sont des anticorps neutralisants. Ils ne sont pas détectés chez les porteurs chroniques du VHB. La séroconversion du système antigène/anticorps HBs est actuellement le meilleur signe de résolution (avec l'amélioration clinique) de cette infection virale. Au cours de l'infection aiguë, entre la disparition de l'antigène HBs et l'apparition des anticorps HBs, il peut y avoir une fenêtre sérologique de courte durée où le diagnostic d'infection aiguë ne peut être évoqué que sur la présence des anticorps IgM anti-HBc.

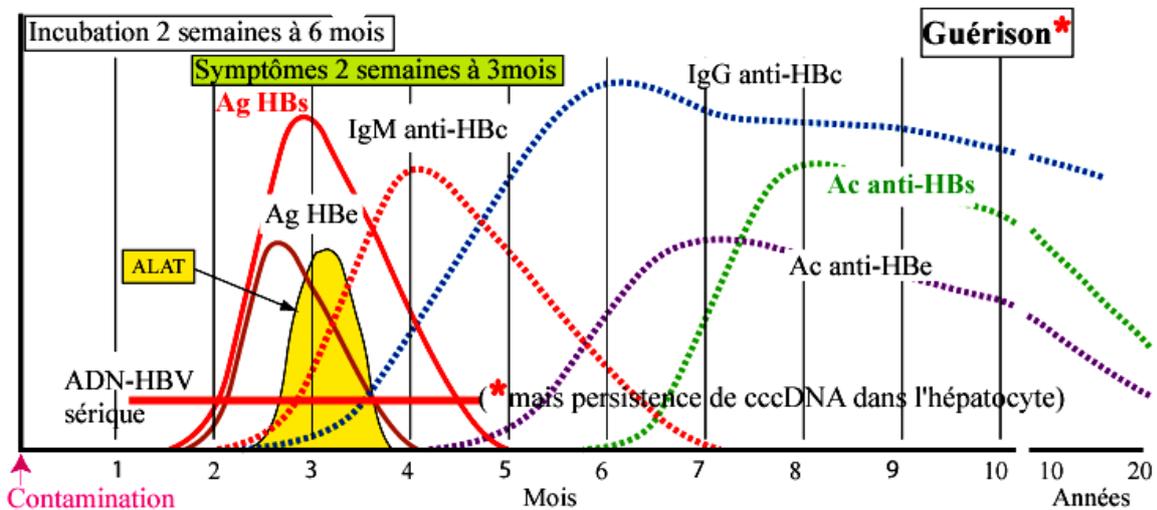
Quant à l'antigène HBe (marqueur de répllication virale), il a une signification pronostique. Il apparaît en phase aiguë (contribuant à l'établissement de la persistance virale). Le système antigène/anticorps HBe est donc un indicateur d'évolutivité et d'infectiosité. Il en va de même de l'ADN sérique du VHB.

Enfin, la charge virale (mesurée par PCR en temps réel) est souvent très élevée au cours de la phase aiguë de l'infection par le VHB.

En phase aiguë, la complication à redouter est l'hépatite fulminante, mortelle spontanément dans 90% des cas, le seul traitement étant la greffe de foie. Les 2 critères principaux d'hospitalisation en urgence sont un taux de prothrombine < 50 % et des signes d'encéphalopathie hépatique. Le risque d'hépatite VHB fulminante est actuellement estimé à environ 0,1%.

L'âge au moment de la contamination conditionne l'évolution : plus le sujet est jeune, plus l'infection est très souvent asymptomatique à court terme, mais avec un risque de chronicité élevé : le nouveau-né développe presque toujours un portage chronique. Le risque de passage à la chronicité est de 90 % pour le nouveau-né, de 5% pour l'adulte. De la même façon, le statut immunologique impacte sur l'établissement d'une infection chronique par le VHB. L'immunodépression accroît le risque de passage à la chronicité.

Ci-dessous l'évolution des marqueurs du VHB au cours de l'infection aiguë résolutive :

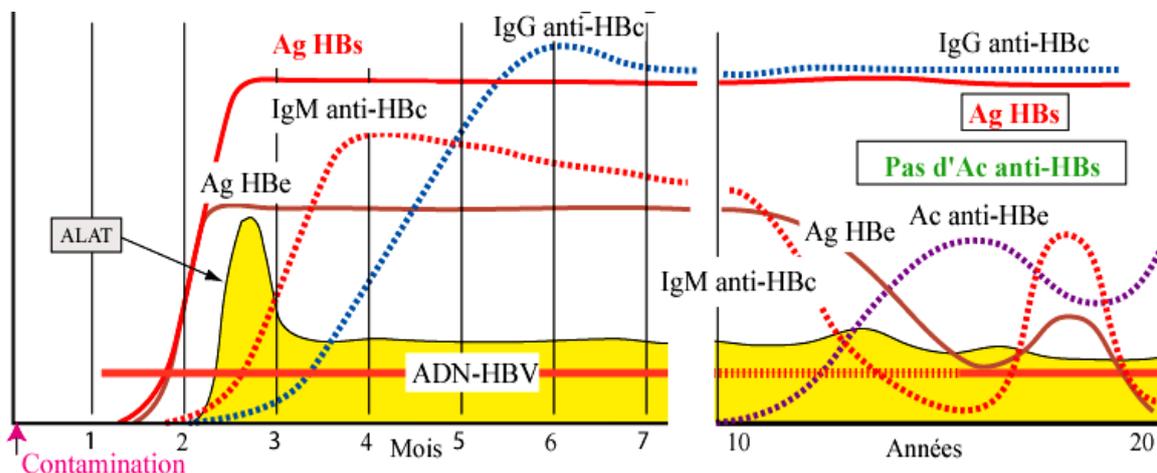


* Ne met pas à l'abri d'une réactivation grave en cas d'immunodépression.

2.5. Evolution des marqueurs biologiques et pronostic de l'infection chronique par le VHB

Le portage chronique de l'infection par le VHB se définit par la présence d'antigène HBs dans le sang sur une période d'au moins 6 mois.

Ci-après l'évolution des marqueurs du VHB au cours de l'infection chronique :



Le portage chronique (ou infection chronique) apparaît chez environ 5% des sujets adultes immunocompétent ayant fait une infection aiguë. La prévalence de porteurs chroniques varie selon les pays de 20 % à 0,1 % (en Europe 0,1 %). En 2004, l'estimation de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) pour la France est d'environ 280.000 porteurs d'Ag HBs.

Dans 1/3 des cas, ce portage chronique se fait sans aucune lésion hépatique. Les sujets sont des porteurs "inactifs" avec des transaminases normales et une réplication virale faible ou indétectable.

Dans le reste des cas, on distingue un portage chronique du virus s'accompagnant de lésions histologiques faibles ou nulles associées avec une charge virale très élevée. On évoque alors une phase « d'immunotolérance » de l'infection chronique. En présence de lésions hépatiques évolutives, on parle d'hépatite chronique active (HCA). Après plusieurs années, une HCA peut conduire à une cirrhose, puis un cancer primitif du foie. L'évolution de la cirrhose se fait vers le cancer du foie dans 30 à 50 % des cas après 10 à 40 ans (incidence 3 à 5% par an). Cette HCA doit être prise en charge par une thérapie antivirale afin d'éviter cette évolution clinique. Enfin, une résolution spontanée de l'infection chronique par le VHB peut également être observée dans moins de 10% des cas.

Au cours de l'infection chronique par le VHB, la disparition de l'antigène HBe (marqueur de réplication virale), a une signification pronostique même s'il ne signe pas une quelconque résolution. Ainsi chez les porteurs chroniques, ceux qui ont des anticorps anti-HBe ont une charge virale plus faible. Le système antigène/anticorps HBe est donc un indicateur d'évolutivité et d'infectiosité. Il en va de même de l'ADN sérique du VHB.

Le suivi de l'infection chronique par le VHB est sérologique (recherche de l'AgHBs et AgHBe) et par la mesure de la charge virale du VHB par PCR en temps réel.

2.6. Diagnostic

Le diagnostic au laboratoire repose en pratique courante sur la mise en évidence dans le sang des marqueurs du virus de l'hépatite B, principalement de l'antigène HBs. Les techniques de détection sont variées. Actuellement la plus utilisée est l'ELISA.

En pratique, devant un ictère par hépatite (transaminases ALAT augmentées), on évalue le statut du VHB en demandant une recherche dans le sérum d'antigène HBs, d'anticorps anti-HBc et d'anticorps anti-HBs, permettant de définir dans 95% le statut clinique d'un patient vis à vis du VHB.

La présence d'antigène HBs signe l'infection VHB, mais celle-ci ne peut être considérée aiguë que si les IgM anti-HBc sont également détectés.

Une hépatite aiguë B peut être vue juste après la disparition de l'antigène HBs et avant l'apparition de l'anticorps HBs, c'est à dire au cours de la fenêtre sérologique (exceptionnelle). On fait alors le diagnostic d'infection récente au VHB par la détection des IgM anti-HBc et un suivi sérologique. On notera que les IgM anti-HBc peuvent parfois réapparaître au décours d'une hépatite chronique lors d'une réactivation virale (forte reprise de la réplication virale) ; en l'absence de données antérieures sérologiques, il n'est donc pas toujours possible d'affirmer avec certitude le caractère aigu de l'infection par le VHB.

La détection de l'antigène HBs peut persister pendant plusieurs dizaines d'années chez un porteur chronique. Il n'y a en général pas d'anticorps HBs quand l'antigène est présent au cours de l'infection chronique. La séroconversion de l'antigène HBs (disparition de l'antigène HBs et apparition des anticorps anti-HBs) est à ce jour le meilleur marqueur virologique de la résolution de l'infection par le VHB.

Les anticorps anti-HBc témoignent d'un contact avec le VHB. C'est également un marqueur très sensible et durable de l'infection ancienne résolutive, après disparition de l'antigène HBs. Un sujet anticorps IgG anti-HBc positif, antigène HBs négatif et anticorps HBs positif est un sujet guéri d'une infection et protégé ; un sujet anticorps IgG anti-HBc positif, antigène HBs positif et anticorps HBs négatif est probablement un porteur chronique dont on précise l'activité répliquative du VHB par étude du système HBe et de la quantification du génome viral. Il faut savoir qu'il est totalement inutile d'étudier le système HBe chez un sujet antigène HBs négatif. Quant au profil IgG anti-HBc négatif, antigène HBs négatif et anticorps anti-HBs positif, c'est le profil type d'un(e) étudiant(e) en médecine n'ayant pas rencontré le virus mais s'en étant protégé par la vaccination. La protection vaccinale est considérée efficace si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 10 mUI/ml et avoir été au moment de la vaccination supérieur à 100 mUI/ml. La recherche de l'Antigène HBe et des anticorps correspondant (Ac anti-HBe) complète le diagnostic sérologique et renseigne sur le suivi virologique et thérapeutique.

Enfin, la charge virale du VHB (par PCR en temps réel) mesurant la quantité de génome viral circulant dans le sang, est très élevée au cours de l'infection aiguë (jusqu'à 10^{11} UI/ml) puis décroît rapidement en cas de résolution. Par contre, la charge virale du VHB peut-être variable au cours de l'infection chronique par le VHB. Une infection chronique active peut persister plusieurs dizaines d'années avec une évolution clinique variable pouvant conduire au cancer primitif du foie, le plus souvent sur foie cirrhotique. Il est donc important d'apprécier l'intensité de la multiplication virale qui est facteur de risque de la progression vers la cirrhose et le cancer en parallèle à la contagiosité du sujet.

Deux approches virologiques permettent d'évaluer cette activité répliquative et la contagiosité du sujet:

- La présence d'antigène HBe sans anticorps HBe est, en l'absence de traitement, signe de répliquaison virale.
- Mais c'est surtout la quantification du génome viral (ADN) dans le sérum recherché par amplification génique (PCR en temps réel), qui est le meilleur marqueur de répliquaison virale. Aujourd'hui le seuil de détection de la charge virale du VHB est autour de 40 copies/ml. Ce résultat peut également s'exprimer en Unités Internationales par millilitre (UI/ml) après standardisation de la technique de biologie moléculaire avec un étalon international.

Tableau résumant les différents marqueurs biologiques du VHB et leurs valeurs au cours des différents stades de l'infection par le VHB.

Marqueurs VHB	Ag HBs	AcHBs	Ag HBe	AcHBe	AcHBe		ADN
					IgM	IgG	
Hépatite aiguë	+	-	+	-	+	+/-	+
Hépatite guérie	-	+/-	-	+/-	-	+	-
Infection chronique	+	-	+/-	+/-	-	+	+/-
Si Hépatite chronique active	+	-	+	-	-	+	+
Si Porteur « inactif »	+	-	-	+	-	+	-
Si Séroconversion « e »	+	-	-	+	-	+	-
Si Mutant pré-C (chap 2.10)	+	-	-	-	-	+	+/-
Réactivation virale	+	-	+	-	+/-	+	+

2.7. Traitement curatif

Historiquement, c'est l'interféron alpha recombinant qui a donné la meilleure efficacité thérapeutique. Aujourd'hui, il existe une forme retard de l'interféron, l'interféron couplé à une molécule de polyéthylène glycol ou PEG-IFN, administré à la dose de 180 µg/semaine par voie sous-cutanée qui offre une réponse dans environ 30 % des cas en particulier chez les patients porteurs de l'Ag HBe.

Les inconvénients de cette molécule sont la voie d'administration et de nombreux effets secondaires dont un syndrome pseudogrippal, une neutropénie et plus rarement un état dépressif potentiellement dangereux (suicide).

Si le traitement interféron a été longtemps le traitement de référence de l'infection par le VHB, il n'est plus que rarement prescrit depuis l'avènement des analogues nucléiques. En effet, plusieurs molécules, analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (certains semblables à ceux actifs contre le HIV) administrées par voie orale ont montré une excellente efficacité dans le contrôle de la réplication virale, avec des effets secondaires modestes. Parmi ceux-ci, on peut citer : la 3TC, qui a donné des résultats encourageants, avec peu d'effets secondaires mais sélectionne des mutants résistants (incidence d'environ 15 % par année de traitement) ; l'adéfovir, sous sa forme dipivoxyl qui possède une efficacité comparable à la 3TC mais est associé à une moindre sélection de virus résistants ; la telbivudine (LdT) de structure proche de celle de la 3TC ou encore l'entécavir, dont l'avantage serait une meilleure efficacité et une moindre sélection de variants résistants. Plus récemment, un autre analogue nucléotidique largement utilisé dans l'infection par le VIH-1, le ténofovir a été indiqué dans le traitement de l'hépatite virale VHB. Aucune résistance vis-à-vis de ce dernier traitement, largement prescrit aujourd'hui, n'a été clairement identifiée à l'heure actuelle. Enfin, la multithérapie est, comme pour le HIV, envisagée en associant un ou plusieurs analogues nucléosidiques et/ou un traitement immunomodulateur. Il faut noter que ces traitements bloquent la réplication sans bloquer la transcription virale. Il arrive donc de rencontrer des situations cliniques où la charge virale est indétectable avec un antigène HBe positif.

Ces traitements par analogues nucléot(s)idiques sont prescrits pendant des années, en théorie jusqu'à la disparition de l'Antigène HBs. Dans la pratique cette disparition n'apparaît que rarement (5 à 10% des patients traités).

Le traitement de l'hépatite fulminante reste la transplantation de foie en urgence.

2.8. Prévention

2.8.1. Exclusion des donneurs infectés

On écarte systématiquement les candidats donneurs de sang porteurs d'antigène HBs et même d'anticorps anti-HBc dans le sang, par dépistage systématique. Même chose pour les dons d'organe, de moelle, de sperme. En revanche, il est conseillé aux donneurs vivants de se vacciner avant un don.

2.8.2. Immunoglobulines spécifiques

Il existe des gammaglobulines d'anticorps anti-HBs préparées à partir de donneurs sélectionnés. Elles ont deux indications :

- 1) une indication d'urgence en cas de contamination précise d'un sujet non vacciné à partir de produit sanguin provenant de sujet infecté. Qu'il s'agisse de piqûre avec du matériel souillé de sang, d'ingestion ou même de projection dans l'œil ou sur le visage. Il y a urgence à injecter ces globulines qu'on se procure au Centre de Transfusion le plus proche. Simultanément, on commence une vaccination.
- 2) la sérovaccination du nouveau né de mère porteuse chronique du VHB.

2.8.3. Prévention des contaminations professionnelles

Une troisième série de mesures préventives concerne la façon de travailler du personnel à risque.

Ce sont des mesures évidentes de prévention.

- Il ne faut pas pipeter à la bouche les produits biologiques, mais adapter une poire sur la pipette ou utiliser une pipette automatique.
- Il ne faut ni fumer, ni manger, ni boire dans les services dangereux, les laboratoires et les centres d'hémodialyse.
- Il ne faut pas recapuchonner les aiguilles.

- En cas d'écorchure au niveau des doigts, il faut mettre au minimum un pansement occlusif.
- Il faut porter des gants lors de la manipulation de prélèvements contaminés et les prises de sang.

2.8.4. Gestion des conduites à risques

Il faut inclure la lutte contre les IST (éducation sexuelle, usage de préservatifs) et la lutte contre la toxicomanie, avec fournitures de seringues individuelles.

2.8.5. Le vaccin contre l'hépatite B

C'est une acquisition remarquable. Le gène de l'antigène HBs ayant été cloné dans une levure, c'est sur un vaccin de génie génétique à base d'antigène HBs recombinant que repose désormais la vaccination. L'efficacité du vaccin et son innocuité sont certains. Le risque de sclérose en plaques (SEP) ne repose que sur peu ou pas de fondement. Ne plus vacciner contre l'hépatite B par crainte de SEP est une erreur pouvant conduire à un risque de cancer primitif du foie en cas d'infection par le VHB. Ce vaccin a été le premier vaccin anti-cancer.

Il donne des anticorps anti-HBs (qui sont neutralisants, protecteurs) mais sans anticorps anti-HBc.

La vaccination est à faire sans recherche préalable de l'immunité.

La vaccination contre l'hépatite B est impérative pour les sujets des groupes à risques : étudiants des métiers de la santé, drogués par voie intraveineuse, partenaires sexuels et proches d'un sujet infecté aigu ou chronique, sujets à partenaires sexuels multiples, coopérants partant en zone d'endémie et bien sûr nouveau-nés de mère dépistée porteuse d'antigène HBs. Le vaccin (chez l'adulte) se donne en 3 injections (M0, M1, M6), avec un intervalle d'un mois entre la première et la deuxième injection et cinq mois entre la deuxième et la troisième injection. Aucun rappel n'est nécessaire. Un schéma de vaccination à deux doses est également possible avec certains vaccins (calendrier de vaccination 2015).

La contamination de l'enfant se fait essentiellement à la naissance et dans les semaines qui suivent, les mesures visant à prévenir l'infection de l'enfant consistent à lui injecter des immunoglobulines à titre élevé d'anticorps anti-HBs dès la naissance si la mère a eu une hépatite B en fin de grossesse ou si elle est porteuse chronique d'antigène HBs. On débute simultanément une vaccination. Dans notre pays, le dépistage de l'antigène HBs est devenu obligatoire en cours du premier trimestre de grossesse, pour, à la naissance, instituer si nécessaire, dans les 12 à 24 premières heures de vie, cette sérovaccination.

Il faut soutenir le principe d'une vaccination élargie. Pour tenter d'éradiquer l'infection à VHB à l'échelle mondiale, il est recommandé une vaccination aux deux périodes critiques de la vie : la vaccination des nouveau-nés ou des nourrissons à 2, 4 et 11 mois (vaccin hexavalent) et la vaccination des préadolescents (11-15 ans en deux ou trois injections selon le vaccin) avant l'âge des premiers rapports sexuels (en même temps que le 3^{ème} rappel DT Coq Polio et un éventuel rattrapage ROR), il peut être co-administré avec le vaccin contre les Papillomavirus humains chez la jeune fille. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée en priorité à tous les nourrissons.

2.9. Un problème très important de santé publique

Il existe une association indiscutable entre le cancer primitif du foie qui sévit particulièrement en Asie et en Afrique et l'infection au VHB. La relation de cause à effet ne fait plus aucun doute. On sait que l'ADN du VHB peut être intégré dans le génome cellulaire des hépatocytes. Par ailleurs, la cirrhose en soi est un processus cancérogène par la multiplication cellulaire anarchique dans les nodules de régénération hépatique.

Le risque de cancer primitif du foie (hépatocarcinome), d'après une étude réalisée à Taiwan est multiplié par 100 en cas d'infection chronique par le VHB. Chez les sujets infectés à la naissance, le risque à long terme d'hépatocarcinome est de 10 à 50% pour les hommes. Ce risque est moins élevé chez la femme. D'où l'intérêt des vastes campagnes de vaccination à grande échelle contre l'hépatite B en pays d'endémie. La prévention de l'hépatocarcinome par le vaccin contre l'hépatite B est le premier succès d'un vaccin anti-cancéreux efficace.

2.10. VHB et mutations

Le passage par une rétrotranscription pour la réplication du VHB, avec une ADN polymérase ne corrigeant pas ses erreurs, prête à 4 catégories de mutations :

- Mutations de résistance aux antiviraux, sous traitement prolongé par des analogues nucléosidiques (-tidiques), portant sur le gène P de l'ADN polymérase. Comme pour le VIH-1, certaines de ces mutations génèrent une résistance croisée avec plusieurs analogues nucléosidiques. Par contre, à la différence du VIH-1, la puissance inhibitrice de certains traitements est suffisamment élevée pour qu'aucune mutation de résistance n'ait été observée, à ce jour.
- Mutations d'échappement à la sérothérapie par immunoglobulines riches en Ac anti-HBs et en même temps d'échappement à la vaccination (faite d'Ag HBs). Cela consiste en des mutations au niveau du gène S, apparaissant lors de traitement préventif de la transmission mère-enfant ou des campagnes de vaccination de masse. Elles n'ont pas jusqu'à présent conduit à modifier la stratégie de ces mesures préventives mais c'est quand même une invitation à la vigilance.
- Mutants "précore" ou pré-C, au niveau du gène C ou de son promoteur, rendus incapables de synthétiser l'Ag HBe. Les malades sont devenus Ag HBe négatifs mais ce n'est pas un signe de rémission de l'infection virale. La quantification du génome viral reste essentielle dans le suivi de ces infections. En cas de réplication active de ce virus à mutation préC, l'évolution vers une hépatite chronique sévère reste possible. On notera que ce type de variants existe chez plus de 50% des patients infectés chroniquement en France.
- Autres mutants sur les gènes du VHB touchant la réplication virale (gène de la polymérase), la prolifération cellulaire (gène HBx), la réponse immunitaire (gènes HBe, HBc, HBs)...

POINTS A RETENIR

Le virus de l'hépatite A

- C'est un hépatovirus de la famille des *Picornaviridae*.
- Sa résistance dans le milieu extérieur et sa forte contagiosité.
- L'expression clinique augmente avec l'âge ; absence de forme chronique.
- Le diagnostic sérologique de l'hépatite aiguë par détection des IgM anti-VHA.
- La prévention basée sur les mesures d'hygiène et la vaccination.

Le virus de l'hépatite B

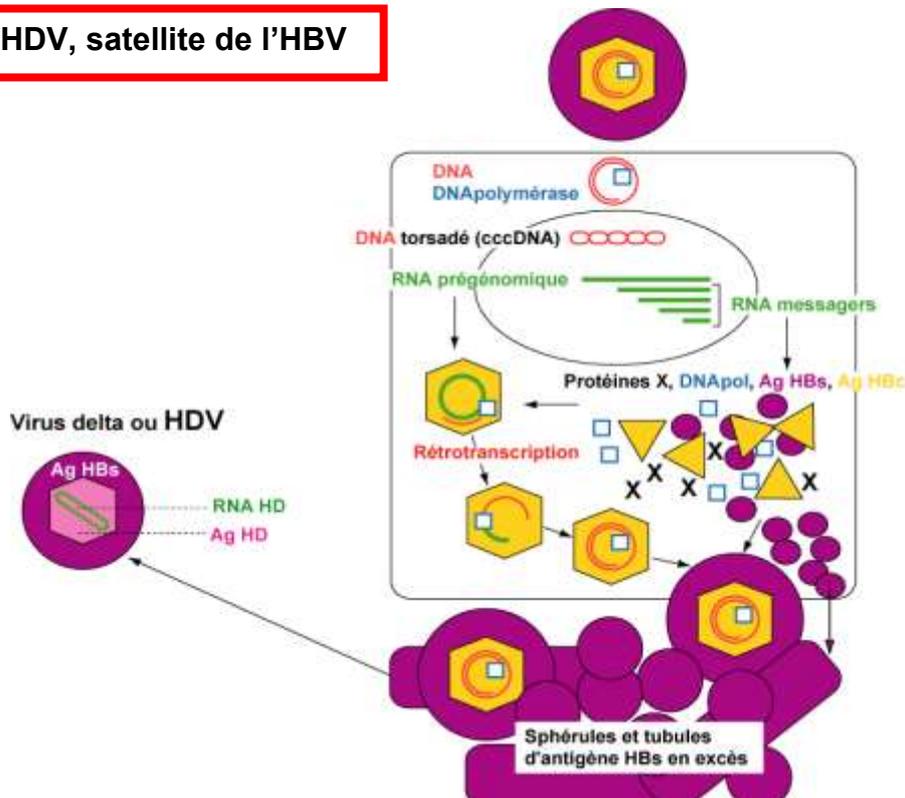
- C'est un hepadnavirus.
- 240 millions de sujets infectés dans le monde.
- La structure du génome et de la particule virale.
- Sa réplication par une phase de transcription inverse.
- Les modalités évolutives de l'infection selon l'âge lors de la contamination.
- Les différents marqueurs biochimiques et virologiques de l'infection et leur évolution dans l'infection aiguë et dans l'infection chronique.
- La transmission du virus et sa prévention.
- Le principe du traitement.
- La vaccination, principe, modalité, innocuité, efficacité : 1^{er} vaccin anticancéreux.

La co-infection à deux ou trois virus : HIV, VHB, VHC, due au mode de contamination.

VIRUS DES HÉPATITES VIRALES - 2^e partie

1. LE VIRUS DELTA ou VIRUS DE L'HÉPATITE D (HDV)

L'HDV, satellite de l'HBV



C'est un très petit virus à ARN (avec 1,7 kb, c'est le plus petit génome de virus de mammifère), virus déficient, incapable de se répliquer sans le VHB qui lui fournit son enveloppe, constitué par l'antigène HBs mais également de grandes protéines d'enveloppe (PréS1-PréS2-S) essentielles à la reconnaissance et l'entrée du VHB mais également du VHD dans les hépatocytes.

L'infection à virus delta ne survient qu'en présence d'une infection par le VHB dont le pronostic s'en trouve alors aggravé : risque accru d'hépatite fulminante, de cirrhose et de cancer du foie.

Il peut donc s'agir soit d'une co-infection du patient par les deux virus en même temps ou soit d'une surinfection par le virus delta d'un patient déjà porteur chronique du VHB pouvant alors accélérer la progression de l'atteinte hépatique.

Le mode de transmission est principalement la voie parentérale (pas de transmission mère-enfant). Le virus delta est surtout répandu en France chez les drogués par voie veineuse, et endémique dans certains pays notamment dans le bassin méditerranéen, en Europe de l'Est, au Moyen-Orient et dans certains pays d'Afrique et d'Amérique latine.

La recherche d'une infection par le VHD peut se faire chez tout porteurs de l'antigène HBs par la recherche des marqueurs sériques dirigés contre le virus delta. Des tests de type ELISA permettent la détection des Ac totaux, des IgM ou de l'antigène delta (très fugace) dans le sérum mais aujourd'hui, la recherche du génome viral (un ARN double brin de type viroïde) par RT-PCR ou charge virale permet d'évaluer l'infection par le VHD.

Cette recherche est particulièrement indiquée en cas de discordance entre le niveau de répllication du VHB et l'atteinte clinique. En effet, la co ou sur-infection par le VHD réduit considérablement la répllication du VHB au profit de celle du VHD. En conséquence, un profil d'hépatite chronique active sans détection du génome du VHB par charge virale chez un patient ayant des antécédents de toxicomanie doit conduire à la recherche du génome du VHD.

A la différence de l'infection par le VHB, le VHD n'est pas sensible aux traitements par analogues nucléos(t)idiques. A ce jour, seul le traitement par interféron pégylé permet d'obtenir une résolution de cette infection virale. Le faible taux de réussite de ce traitement (autour de 30%) conduit actuellement à tester de nouvelles approches thérapeutiques de cette co ou sur-infection par le VHD. Un inhibiteur d'entrée (Myrcludex), bloquant l'interaction entre les protéines d'enveloppe du VHB recouvrant la nucléocapside du VHD (ou du VHB) par compétition pourrait être une nouvelle alternative thérapeutique de cette infection virale. Cette approche thérapeutique est actuellement en évaluation clinique (étude de phase II en cours)
Enfin, il faut noter que la vaccination contre le VHB protège également de l'infection par le virus delta !

2. LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)

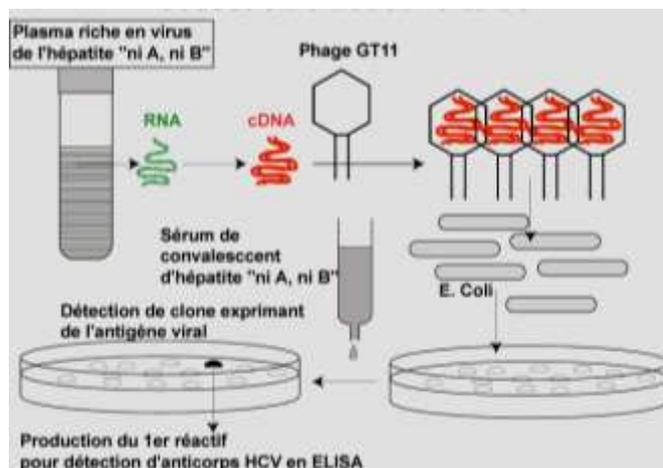
Historiquement avant son identification, ce virus était appelé « virus de l'hépatite non A et non B ». Lorsqu'on a contrôlé les dons de sang en excluant les donneurs porteurs d'antigène HBs, on s'était aperçu qu'on ne diminuait que de moitié le nombre d'hépatites virales post-transfusionnelles. D'où la notion de « virus ni A-ni B ». En fait en 1989 le virus de l'hépatite C qui rend compte de la plupart des hépatites ni A ni B post-transfusionnelles a été découvert par technique de biologie moléculaire, sans isolement préalable de la particule virale. Pendant longtemps, il a été difficile de cultiver ce virus en culture cellulaire et le seul modèle animal était le chimpanzé. Grâce à l'approfondissement des connaissances sur ce virus et son hôte, il est aujourd'hui possible de cultiver ce virus en culture cellulaire ce qui a permis le développement rapide de thérapie antivirale efficace.

C'est un virus à ARN, enveloppé, de 50 nm de diamètre.

2.1. Le virus

Découverte : partant du plasma d'un chimpanzé infecté par du sérum de patient présentant une hépatite dite à l'époque Non A Non B, les acides nucléiques ARN en ont été purifiés pour être rétrotranscrits en ADN complémentaires. Ceux-ci ont été insérés dans le génome d'un bactériophage pour expression de l'information génétique sous forme de segment de protéines. Parmi les très nombreux clones ainsi produits, l'un d'eux a été reconnu comme exprimant une protéine virale, car cette protéine a été reconnue par un sérum de convalescent d'hépatite ni A ni B. À partir de ce premier clone, utilisé comme sonde nucléique, on a pu, de proche en proche, reconstituer tout le génome.

Ci-dessous : Schéma synthétisant les différentes étapes ayant permis d'identifier pour la première fois le VHC. Ce virus est le premier virus à avoir été identifié par une approche de biologie moléculaire.



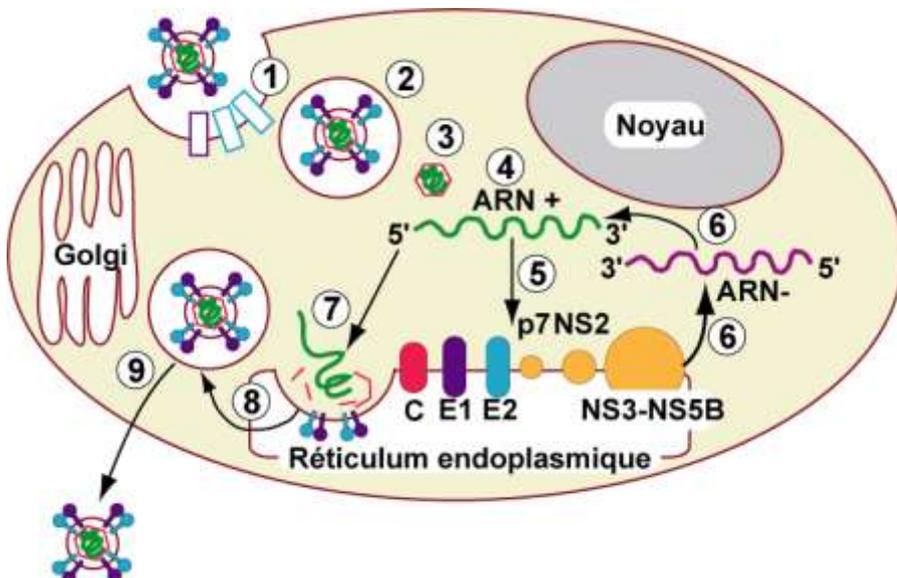
Après identification du VHC on s'est aperçu que ce génome à ARN a une organisation proche de celle des flavivirus avec 9500 nucléotides (9,5 kbases), des extrémités 5' et 3' non codantes, et en partant de l'extrémité 5' des gènes de capsid (C), d'enveloppe (E1 et E2) et de protéines non structurales (NS2 à NS5), la protéine NS3 étant une protéase virale et la protéine NS5 étant l'ARN polymérase ARN-dépendante. Toutes ces protéines virales sont produites sous forme d'un précurseur polypeptidique unique géant, dont le clivage implique la protéase virale et des protéases cellulaires. La région 5' non codante est la mieux "conservée" parmi les différents isolats.

La variabilité génétique de ce virus est considérable. Elle est liée aux erreurs de l'ARN polymérase qui est dépourvue de mécanisme de correction (c'est une ARN polymérase ARN-dépendante virale). Cette variabilité génétique est à l'origine d'une classification définissant 6 génotypes (de 1 à 6), eux-mêmes subdivisés en sous-types (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b...) et, chez un même individu, on trouve souvent simultanément une myriade de variants d'un même sous-type définissant une quasi-espèce. Les variations antigéniques portent surtout, comme c'est le cas d'une façon générale pour les virus, sur la surface virale, c'est à dire ici l'enveloppe (E1 et E2). L'analogie avec le HIV est frappante.

Comme pour le HIV, les anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe sont très peu protecteurs (cela semble dû au fait que le virus s'associe aux lipoprotéines de l'hôte). De fait, les virus infectieux sont apparus agrégés et entourés de lipoprotéines de faible densité (LDL, pour *low-density lipoprotein*). Ils forment ainsi des viro-lipo-particules, qui ne sont synthétisables que dans les cellules productrices de telles lipoprotéines, c'est-à-dire dans les hépatocytes, auxquels elles s'attachent par les récepteurs des LDL. Ainsi s'explique le tropisme très étroit du VHC, ainsi que son échappement au système immunitaire. Autre analogie avec le HIV, son niveau élevé de réplication : jusqu'à 10^{12} virions produits par jour, avec une demi-vie de 2 à 3 heures, chaque hépatocyte infecté produisant une cinquantaine de particules virales par jour.

La réplication du VHC s'effectue exclusivement dans le cytoplasme de la cellule infectée. Elle passe par la synthèse d'un brin d'ARN négatif qui sert de matrice à la synthèse *de novo* du génome viral (ARN de polarité positive). Le réticulum endoplasmique joue un rôle essentiel dans la maturation du VHC.

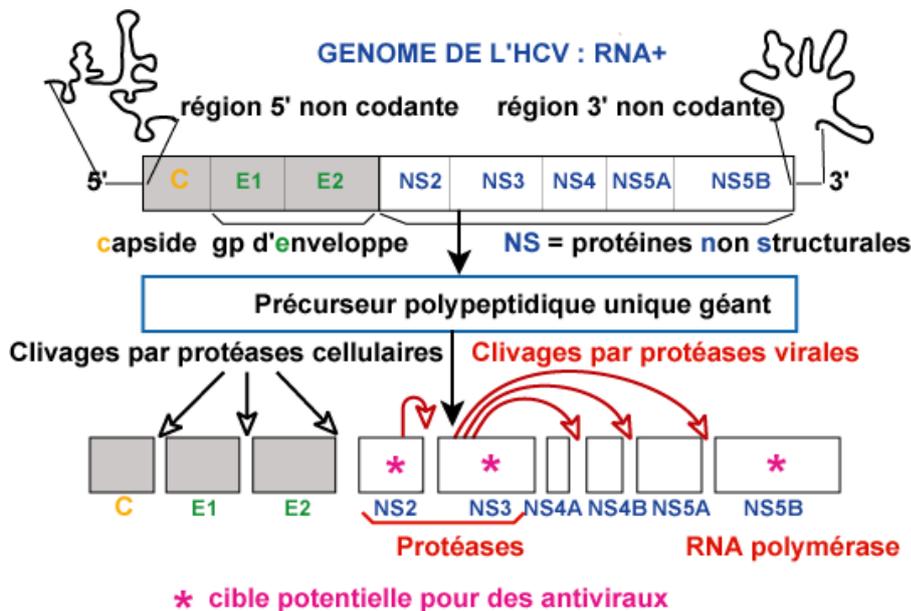
VHC : Réplication



Le génome viral, un ARN de polarité positive, est traduit par les ribosomes en une polyprotéine virale qui sera clivée par des enzymes virales et cellulaires en protéines structurales (S) et non structurales (NS) permettant la formation des particules virales du VHC.

Ci-dessous, le génome viral du VHC : un ARN de polarité positive d'environ 9500 bases nucléotidiques.

Il faut souligner la présence d'une partie 5' non codante (5'NC), très conservée, dans laquelle se trouve l'IRES (*Internal Ribosome Entry Signal*), essentiel à la traduction de cet ARN viral en polyprotéine. La partie 3' non codante est essentielle pour la formation d'un brin d'ARN de polarité négative par l'ARN polymérase virale, ce brin servant de matrice pour la réplication du génome viral. En gris les régions nucléotidiques structurales et en blanc les régions non structurales (protéines de régulation, enzyme, polymérase).



2.2. Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection

Le VHC est strictement humain. Il se transmet par le sang contaminé. Le mode de contamination est donc principalement parentéral.

En France, les contaminations les plus anciennes ont été essentiellement liées à des transmissions nosocomiales (transfusions, actes médicaux et chirurgicaux) alors que les plus récentes sont liées à la toxicomanie (par voie IV, nasale ou inhalation). Dans les pays pauvres, c'est par transfusion de sang sans dépistage des donneurs ou par utilisation d'aiguilles non stérilisées. En Occident, c'est surtout par partage de seringue chez les utilisateurs de drogue par voie veineuse. De ce fait la co-infection VHC/HIV est fréquente et tout utilisateur de drogue par voie IV doit bénéficier du double dépistage VHC/HIV (30% des sujets HIV+ sont infectés par VHC). Enfin, il existe des cas sporadiques (~ 10 % à 20% des cas) probablement liés à l'entourage familial ou comportemental.

Les contacts sexuels ou la transmission materno-fœtale (risque dans ce dernier cas de moins de 3% sauf en cas de co-infection par le VIH-1) et l'allaitement interviennent très peu, contrairement à ce qu'il en est pour le VHB ou le VIH-1. Dans les couples sérodifférents (l'un avec, l'autre sans anticorps anti-VHC), l'usage du préservatif n'est pas formellement recommandé, contrairement à ce qu'il en serait pour le HIV.

En cas de piqûre par seringue ayant servi à prélever une personne infectée (AES, accident d'exposition au sang) le risque de contamination est estimé à 3 % (30 % pour AES avec le VHB et 0,3 % pour AES avec le HIV; et 0,03% pour exposition sexuelle avec le HIV).

Cette transmission nosocomiale se fait principalement aux dépens des malades mais parfois aussi aux dépens des soignants.

L'incubation déterminée dans le cas des hépatites C post-transfusionnelles peut être de durée très variable est en général de 1 à 2 mois. Cependant, elle reste difficile à préciser car l'infection aiguë par le VHC est très souvent asymptomatique. La prévalence de l'infection dans le monde, jugée d'après la prévalence des anticorps dirigés contre le VHC, est d'environ 1 % dans les pays occidentaux, alors qu'elle peut approcher les 10 % en Afrique. Cette infection touche environ 170 millions de personnes dans le monde.

L'élément le plus remarquable de l'hépatite C est, qu'au-delà d'une primo-infection généralement asymptomatique (90 % des cas) et sans forte élévation des transaminases, l'évolution se fait dans 70 à 80 % des cas vers la chronicité. Chez 25 % des infectés chroniques, existe un risque de cirrhose et de cancer primitif du foie après une incubation de 20 ans en moyenne pour la cirrhose et de 30 ans pour le cancer. Le risque d'hépatocarcinome est multiplié par 100 chez les sujets infectés chroniquement par le VHC et atteints de cirrhose. Cette infection concerne 360.000 Français dont 70% seraient atteints d'hépatite chronique. L'infection par le VHC peut-être sournoise avec des transaminases fluctuantes et constitue donc un très grave problème de santé publique à terme. L'évolution vers la cirrhose, par fibrose, est d'autant plus à craindre que le sujet est âgé, du sexe masculin, avec un index de masse corporelle élevée et consommateur d'alcool. En France, on estime que 40% des porteurs chroniques du VHC ne seraient pas effectivement diagnostiqués.

En plus de cette hépatite virale, de nombreuses manifestations extra-hépatiques sont associées avec l'infection chronique par le VHC. Parmi celles-ci, une cryoglobulinémie, phénomène immunopathologique lié à une lymphoprolifération B bénigne, est une complication fréquente de l'infection à VHC responsable de vascularites cutanées, désordres rénaux.... Plus rares sont les lymphoproliférations B malignes liées à une infection par le VHC (à type de lymphomes). D'autres manifestations extra-hépatiques, comme par exemple un syndrome métabolique (diabète) ou des maladies auto-immunes peuvent également être associées avec cette infection virale.

Une question demeure partiellement résolue : quel est le mécanisme de l'infection chronique du VHC ? C'est un virus à génome à ARN, comme celui du HIV, mais contrairement à ce dernier il n'est pas rétrotranscrit et ne s'intègre pas dans le génome humain (pas d'archivage).

La production incessante de mutants échappant à la réponse immunitaire contribue à l'infection chronique. D'autres mécanismes tels que l'interaction de plusieurs protéines virales (structurale ou non) avec de nombreuses voies de signalisation intracellulaires, impliquées dans la prolifération et la réponse immunitaire ont été décrits et pourraient participer à l'établissement de cette persistance virale.

2.3. Diagnostic

Les circonstances justifiant le diagnostic virologique de l'infection par le VHC sont : l'appartenance à un groupe à risque, une asthénie persistante (signe d'alarme d'une hépatite chronique), une augmentation des transaminases, des manifestations extrahépatiques autoimmunes de l'infection (cryoglobulinémie, vascularite...).

Le diagnostic de l'infection repose sur la recherche des anticorps en ELISA, qui, depuis les premières troupes, a gagné en sensibilité et en spécificité.

Avec les premières troupes (antigène unique NS4) les anticorps se positivaient au cours du 3^e mois, délai actuellement raccourci avec les nouvelles troupes combinant la détection des anticorps viraux et de l'antigène de capsid du VHC.

La détection d'anticorps anti-VHC met en jeu des antigènes structuraux (S pour la Capside et l'enveloppe) et non structuraux (NS) sur les tests ELISA. En cas d'ELISA positif, un second sérum peut être analysé par une technique sérologique pour se mettre à l'abri de toute erreur intervenue sur le premier sérum (étiquetage notamment). Cependant, une sérologie positive vis-à-vis du VHC ne permet que d'affirmer un contact ancien (guérie) ou actuel par le VHC. Seule la recherche du génome viral permettra de préciser le statut du patient vis-à-vis du VHC.

En cas d'exploration d'une infection aiguë qui risque fort d'être vue avant la séroconversion (en cas d'AES, par exemple), une recherche directe de l'ARN génomique peut-être associée avec le dosage des transaminases sériques. Aujourd'hui, on utilise essentiellement des techniques de RT-PCR en temps réel. Pour mémoire, dans le premier temps de la RT-PCR, l'ARN génomique est transcrit en ADN complémentaire ou cADN par une préparation de transcriptase inverse puis ce cADN est amplifié par réaction de polymérisation en chaîne ou PCR. Enfin, l'ADN amplifié est détecté par hybridation au cours de l'étape d'amplification génique. Ces tests sont sensibles et spécifiques mais ont des contraintes techniques importantes. La recherche directe du génome du VHC dans le sang de porteurs chroniques par PCR permet également de caractériser le génotype infectieux du virus soit par séquençage soit par hybridation moléculaire.

S'il y a objectivation d'une répllication virale par des tests de détection du génome, le diagnostic d'infection par le VHC peut alors être porté.

Une infection chronique par le VHC est définie par une recherche du génome virale positive sur une période d'au moins 6 mois.

La quantification de l'ARN viral sérique par RT-PCR quantitative en temps réel permet d'avoir une valeur initiale de « charge virale » avant l'éventuelle prise en charge thérapeutique. Cette quantification virale est donc indiquée d'une part dans l'établissement du diagnostic de l'infection par le VHC et d'autre part dans le suivi virologique du traitement antiviral des patients porteurs chroniques du VHC. L'efficacité de ces traitements pourra ainsi être rapidement évaluée, en suivant la diminution de la charge virale du VHC. Des évaluations dans le sérum/plasma de la détection et quantification de l'ARN génomique viral (« charge virale ») dès la 1^{ème} semaine d'instauration du traitement et 12 semaines après l'arrêt du traitement permettent d'évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement instauré. En cas de persistance d'une indétectabilité du génome virale dans le sang, 4 à 6 mois après l'arrêt du traitement, on parle alors de réponse virologique soutenue (RVS) qui atteste de la résolution définitive de l'infection (attention au risque de ré-infection possible car peu d'immunité croisée entre les différents génotypes viraux). Le risque résiduel de cancer du foie doit cependant être évalué en poursuivant la surveillance clinique de ces patients.

Enfin, l'identification du génotype du VHC infectieux est doit être réalisée avant l'instauration d'un traitement. En effet, la stratégie thérapeutique la plus efficace varie en fonction du génotype infectieux.

Quoi qu'il en soit et dès à présent, on estime que le dépistage actuel des donneurs de sang ayant des anticorps ou de l'ARN VHC ne laisserait plus passer qu'1/8150000 dons. La sécurité transfusionnelle est donc assurée.

2.4. Traitement

Le traitement de l'infection par le VHC a vécu en 2014 avec le développement des DAA (Direct Antiviral Agent) une période révolutionnaire qui se poursuit encore aujourd'hui. En effet, cette efficacité thérapeutique pourrait nous permettre à l'éradication mondiale de cette infection virale persistante (négativation de la recherche de l'ARN viral après l'arrêt du traitement (RVS)).

En 2015, malgré l'efficacité proche de 100% de ces nouvelles thérapies antivirales, du fait de son coût, seules les personnes présentant des lésions histologiques hépatiques avérées avec une hépatite active (F2 ou +) ou des manifestations extra-hépatiques ou en pré-transplantation ou co-infectés par le VIH étaient traités (représentant environ 60% des patients diagnostiqués en France). Depuis Juin 2016, le traitement universel des patients infectés par le VHC a été autorisé en France.

Historiquement, le premier traitement disponible a été l'interféron (IFN) alpha recombinant administré par injection sous-cutanée à la dose de 3 millions d'UI 3 fois par semaine durant 6 ou 12 mois. Une guérison n'était obtenue que chez 20 à 25 % des patients, au mieux et avec de nombreux effets secondaires. Cette chimiothérapie a tout d'abord été améliorée grâce à la liaison de l'interféron alpha au polyéthylène glycol. Le PEG-interféron ou interféron pegylé (PEG-IFN) a une demi-vie augmentée, de sorte qu'une injection hebdomadaire unique assure un taux plasmatique stable d'interféron et donnait des résultats supérieurs à l'interféron seul en 3 injections hebdomadaires. On associait au PEG-IFN la ribavirine, analogue de nucléoside antiviral non dépourvu de risque (tératogène) et de mode d'action complexe (il agit par renforcement des effets de l'interféron, plus que par inhibition directe de la réplication virale). Les principaux effets secondaires liés au traitement PEG-IFN + ribavirine étaient le syndrome pseudogrippal, la neutropénie et la dépression pour le premier et l'anémie pour le second. Les résultats des traitements associant le PEG-IFN et la ribavirine indiquent une efficacité de plus de 80% pour les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 mais de seulement environ 50% pour le génotype 1 (le plus fréquent en France). Ces résultats ont permis de démontrer que la réponse thérapeutique variait selon le génotype infectieux et qu'il existe vis-à-vis de ce traitement des génotypes « bons répondeurs » et d'autres moins bon comme le génotype 1. Il a même été montré qu'un polymorphisme génétique sur un gène impliqué dans la réponse immunologique (IL-28B) pouvait rendre compte du différentiel de réponse vis-à-vis de cette chimiothérapie.

Aujourd'hui, la chimiothérapie anti-VHC se trouve dans une période révolutionnaire grâce au développement de nouvelles stratégies très efficaces qui pourrait nous conduire dans un futur proche à éradiquer l'infection par le VHC. En effet, après 10 ans de thérapie par interféron + ribavirine, la première grande révolution thérapeutique récente (2011) de l'infection par le VHC réside dans le renforcement du traitement du génotype 1 du VHC par l'arrivée des antiprotéases (anti-NS3) (telaprevir, boceprevir...), médicaments donnés en association avec PEG-IFN et ribavirine. Cette nouvelle approche a considérablement améliorée la réponse au traitement de patients infectés par le génotype 1 du VHC (jusqu'à 80% de RVS) mais avec une tolérance médiocre notamment chez les patients non répondeurs à une première ligne de traitement.

La seconde révolution a commencé en Janvier 2014 et se poursuit actuellement. Elle correspond à la mise sur le marché d'inhibiteur de la polymérase virale (NS5B) (Sofosbuvir, Sovaldi et d'autres) et du développement de nouveaux antiviraux ciblant la protéase (NS3) (Simeprevir, Olysio et d'autres), ou de nouvelles cibles comme des inhibiteurs du complexe NS5A (Daclastavir, Daklinza,; Valapstavir; Ledispavir) mais également en combinaison (Sofosbuvir+Ledipasvir, Harvoni) avec une activité puissante et efficace contre l'ensemble des génotypes viraux (pan-génotypes). Ces nouvelles approches thérapeutiques ont d'ors et déjà démontré une grande efficacité (supérieure à 95 % des cas) sans association avec l'interféron et la ribavirine. Les recommandations actuelles proposent un traitement pendant 12 semaines et en cas d'atteinte hépatique sévère jusqu'à 24 semaines. Il est probable que dans un futur très proche qu'une combinaison de traitements par ces nouveaux antiviraux (par voie orale) puisse très rapidement (en 8 semaines voire moins !!!) conduire à une résolution complète de l'infection virale par le VHC.

Les conditions de prescription sont pour le moment limitées à une prescription d'origine hospitalière dans le cadre de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire). Enfin, la prise en compte du génotype infectieux du VHC peut conditionner le choix du traitement (même si de plus en plus de nouvelles molécules sont pan-génotypes).

Enfin, il faut cependant rester attentif à la possibilité de ré-infection (en particulier chez les usagers de drogue) car l'immunité acquise ne présente pas forcément de réactivité croisée entre les différents génotypes viraux et n'est donc pas protectrice.

L'indication d'un traitement par PEG-IFN (avec ou sans ribavirine) instauré dans la phase aiguë de la maladie (dans les 3 mois suivant le contage) aboutit à une guérison dans plus de 90% des cas. Ces résultats incitent à un traitement précoce lors d'une hépatite C aiguë afin d'éviter un risque d'infection chronique. L'impact des nouveaux traitements au cours de l'infection aiguë par le VHC est encore en évaluation mais semble également prometteurs.

La principale mesure de prévention est le rejet des dons de sang positifs pour les anticorps ou l'ARN VHC. Sont importantes également la lutte contre la toxicomanie et le partage de seringues, les bonnes pratiques de soins (médicaux et dentaires) pour éviter les accidents d'exposition au sang (AES) et la contamination des patients par un matériel mal stérilisé. Par contre, les espoirs de prévention de cette infection reposant sur une vaccination ne semblent pas être sur la voie d'aboutir prochainement.

La cirrhose par VHC est une indication à la greffe de foie (c'en est actuellement une des plus fréquentes indications), mais malheureusement l'infection récidive après 100% des greffes (cela viendrait de l'infection des lymphocytes B, cible extrahépatique probable du VHC). C'est pourquoi, les nouveaux traitements dirigés contre le VHC sont également indiqués dans ce contexte particulier.

Au total, la révolution thérapeutique de la prise en charge de l'infection par le VHC que nous vivons depuis 2014 est sans précédent dans le monde de l'infectiologie. Elle augure pour un futur très proche de la première éradication complète d'une infection virale persistante associée au cancer.

3. LE VIRUS DE L'HÉPATITE E ou HEV

Il s'agit d'un petit virus nu à ARN, appartenant à la famille des *Hepeviridae*. Le HEV n'est pas cultivable. Le diagnostic, effectué dans quelques laboratoires spécialisés, repose sur la détection des anticorps sériques spécifiques en ELISA et la recherche de l'ARN viral par RT-PCR dans le sang ou les selles.

La contamination par voie fécale-orale est à l'origine d'épidémies importantes en zone d'endémie, principalement en Asie, en Afrique et en Amérique centrale. La première épidémie reconnue, en Inde, suivait la contamination de citernes par des eaux d'égout. Dans les pays développés, il s'agit de cas d'importation après un voyage en zone d'endémie, mais il existe aussi des cas autochtones, liés en particulier à la consommation de viande contaminée mal cuite (charcuteries à base de foie de porc, gibier, saucisson). En effet les animaux domestiques, en particulier les porcs, et certains animaux sauvages seraient des réservoirs du virus. Enfin, une contamination inter-humaine directe après transfusion ou transplantation d'organe est également possible.

La symptomatologie liée à l'infection par le HEV ressemble à celle induite par le HAV. L'hépatite E a toutefois deux particularités encore mal expliquées sur le plan physiopathologique : 1) une sévérité importante chez les femmes enceintes, à la fois chez la mère et l'enfant, avec une mortalité qui peut atteindre 20% et 2) une persistance virale pouvant être associée à une atteinte hépatique chronique (jusqu'à l'établissement d'une cirrhose) essentiellement dans un contexte d'immunodépression associé. Dans ce cadre d'une infection « chronique » par le VHE, un traitement par Ribavirine par voie orale (voir chapitre sur le VHC) permet de contrôler et résoudre cette infection virale.

Le diagnostic de l'infection par le HEV est essentiellement réalisé par la recherche des anticorps dirigé contre ce virus (IgM et /ou IgG). Il peut être ensuite confirmé par la recherche du génome viral par PCR dans le sérum le plus souvent ou dans les selles.

4. LE VIRUS DIT DE L'HÉPATITE G et LE TTV.

L'HGV, comme l'VHC, a été mis en évidence par des techniques de biologie moléculaire ayant permis d'isoler des séquences génomiques dans du sérum de sujet infecté. Ce nouveau virus est proche du VHC et se classe parmi les *Flaviviridae*. Il est largement répandu (4 % de la population générale, donneurs de sang compris). Son pouvoir pathogène est en première analyse très limité et il ne semble pas hépatotrope. Mieux vaudrait donc l'appeler virus G plutôt que HGV. On le détecte par RT-PCR dans le sérum et une sérologie en ELISA est disponible. Celle-ci se positive lors de la disparition du virus de la circulation (marqueur de guérison ?).

Le TTV est un virus découvert associé à la transfusion, TT étant les initiales de la personne chez qui il a été découvert. C'est un petit virus à ADN, nu, largement répandu dans la population (prévalence variable, supérieure à 50 %), de pouvoir pathogène encore imprécis, en première analyse très limité

On voit que le raffinement des techniques de virologie moléculaire mène à la détection de virus nouveaux, largement répandus dans la population et bien peu pathogènes.

POINTS A RETENIR

Le virus de l'hépatite D

- Les particularités de sa structure.
- Sa dépendance vis-à-vis du virus de l'hépatite B.
- Le rôle du vaccin contre l'hépatite B.

Le virus de l'hépatite C

- C'est un flavivirus, virus à RNA et enveloppé.
- 170 millions de sujets infectés dans le monde dont 400.000 en France.
- La structure du génome et de la particule virale.
- Les modalités évolutives de l'infection (chronique dans 70 % des cas, menant à la cirrhose et au cancer du foie).
- Les marqueurs de l'infection et les modalités du diagnostic.
- La transmission du virus, ses inconnues, sa prévention.
- Le principe du traitement.

La co-infection à 2 virus ou plus : VIH, VHB, HDV, VHC, due au mode de contamination.

LES VIRUS DES GASTROENTERITES AIGUËS (GEA)

La diarrhée infectieuse est une des premières causes de morbidité et de mortalité dans le monde : plus de 1 milliard de cas /an dont 3 millions de décès /an. En France elle est la cause de 3 millions de consultations/an. L'étiologie virale est de loin la plus fréquente et plus des 2/3 des épidémies de GEA sont d'origine virale.

La GEA virale est une maladie d'incubation et de durée brève caractérisée par une diarrhée aqueuse, des vomissements et de la fièvre. C'est une maladie habituellement bénigne à condition de prévenir le risque de déshydratation. La déshydratation aiguë est la principale complication, à l'origine de formes sévères chez le nourrisson et le sujet âgé

De très nombreux virus appartenant à différentes familles peuvent être à l'origine de gastro-entérite aiguë, dont les principaux sont : les calicivirus, les rotavirus, les adénovirus entériques 40 et 41, et les astrovirus. Tous n'ont cependant pas la même importance médicale. Les rotavirus (chez les enfants de moins de 3 ans) et les calicivirus (chez les enfants et chez les adultes) sont de très loin les virus les plus fréquemment en cause.

1- LES CALICIVIRUS

Les calicivirus humains sont des virus nus de petite taille (27 à 30 nm) dont la capsidie icosaédrique est constituée d'une seule protéine. Le génome est un ARN simple brin de polarité positive long d'environ 7,5 kb. Il s'agit d'un groupe hétérogène comprenant de nombreux virus différents sur leur aspect morphologique, leur antigénicité, et leur génome.

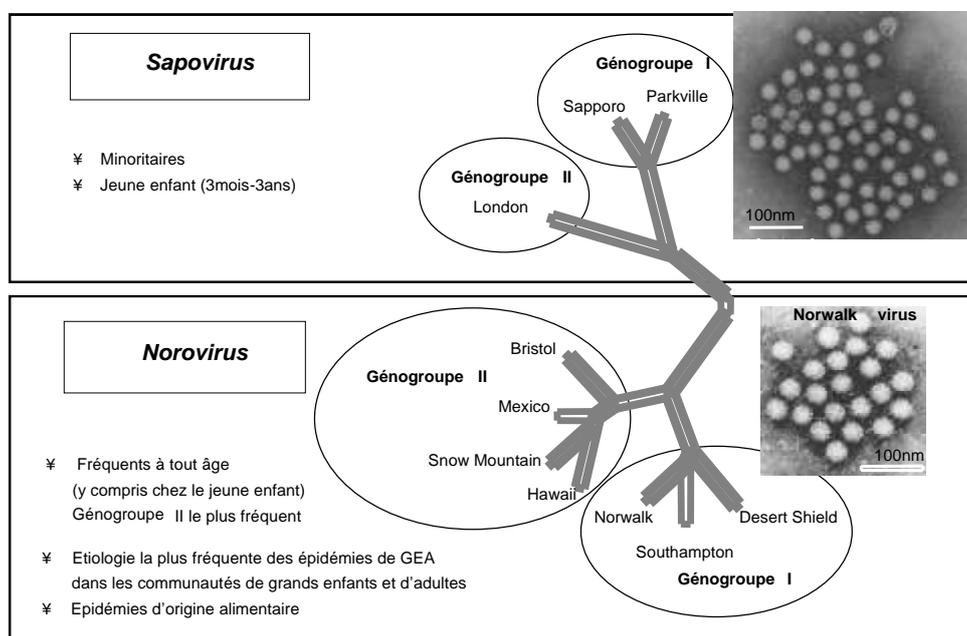


Figure 1 : Les calicivirus humains

La classification, anciennement fondée sur les critères morphologiques, distinguant les « petits virus ronds structurés » (SRSVs) des calicivirus typiques, est actuellement établie sur l'organisation du génome et le degré de divergence des séquences. Les calicivirus humains sont divisés en 2 genres : *Norovirus* et *Sapovirus* (figure 1).

Au sein de chaque genre l'analyse des séquences permet de distinguer des génogroupes eux mêmes subdivisés en génotypes qui comprennent de nombreux virus différents. Ces virus sont généralement désignés en fonction de leur lieu d'isolement (virus Norwalk, Mexico, Snowmountain, Hawaï, ...etc) ou de leur circonstances d'isolement (Desert Shield Virus).

Les calicivirus humains sont actuellement reconnus comme des agents étiologiques majeurs des gastro-entérites. A la différence des rotavirus, ils touchent aussi bien l'adulte que l'enfant.

Les norovirus sont les plus importants sur le plan épidémiologique. Ils sont à l'origine de la grande majorité des épidémies de gastro-entérites dans les collectivités d'enfants ou d'adultes (écoles, centres de vacances, cantines, casernes, hôpitaux, maisons de retraite, bateaux de croisière...) et/ou d'origine alimentaire. Ils sont également à l'origine de gastro-entérites sporadiques qui surviennent tout au long de l'année avec un pic épidémique en hiver. Comparées aux diarrhées à rotavirus, celles causées par les norovirus sont moins graves chez le nourrisson, mais elles sont tout aussi fréquentes. La transmission des norovirus est féco-orale, interhumaine directe ou indirecte, via les surfaces ou les objets contaminés en particulier par les aérosols générés par les vomissements. L'eau et les aliments contaminés sont également une source importante de transmission. En particulier, les coquillages (huîtres et moules), qui concentrent les virus présents dans l'environnement, sont souvent à l'origine d'épidémies. Les sapovirus sont moins fréquents, à l'origine d'épidémies ou de cas sporadiques de gastro-entérites surtout (mais non exclusivement) chez les jeunes enfants.

Le diagnostic repose exclusivement sur des techniques de détection directe du virus dans les selles. Le prélèvement de selles réalisé à la phase aiguë de la maladie est donc le seul utile.

Il existe des tests unitaires immunoenzymatiques sur membrane pour la détection des norovirus, mais ces tests manquent de sensibilité, et surtout ne détectent qu'environ 70% des virus de ce genre, du fait de leur grande variabilité antigénique.

Les techniques d'amplification génique après rétrotranscription (RT-PCR) sont utilisées pour détecter l'ARN des calicivirus présents dans les selles ou dans l'environnement. La diversité génétique des calicivirus oblige à utiliser plusieurs couples d'amorces ou des amorces dégénérées afin de pouvoir amplifier l'ARN des différents virus. L'identification est fondée sur la détermination de la séquence des produits de PCR. L'analyse phylogénique de la séquence permet, par comparaison aux autres virus, de définir le génogroupe et le génotype du virus en cause.

La recherche de calicivirus est surtout pratiquée pour déterminer la cause d'une épidémie de gastro-entérite survenant dans une collectivité et pour rechercher une source de contamination alimentaire ou hydrique. La similitude des séquences des souches isolées chez les patients et des souches retrouvées dans l'eau, l'alimentation ou les coquillages permet d'établir le lien épidémiologique. A l'opposé, les différentes épidémies sont le plus souvent dues à des virus différents.

2- LES ROTAVIRUS

Les rotavirus sont répandus dans tout le règne animal et peuvent infecter la plupart des jeunes mammifères (dont l'homme) et certains oiseaux. Si globalement les souches diffèrent d'une espèce animale à l'autre, il n'existe pas de barrière d'espèce stricte et la transmission inter-espèce d'un rotavirus (en particulier animal-homme) est possible en conditions expérimentales comme en conditions naturelles. Ceci est à la base de l'approche jennérienne de la vaccination.

2.1. Épidémiologie et transmission

Les rotavirus sont ubiquitaires et constituent la principale étiologie (environ 40%) des diarrhées de l'enfant avant 5 ans. Le nombre de rotaviroses est estimé à 140 millions de cas par an, dont 18 millions de diarrhées sévères responsables de 800.000 décès. La mortalité est essentiellement observée dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, les rotavirus sont responsables d'une morbidité importante et sont une des principales causes d'hospitalisation des nourrissons.

Dans les pays tempérés, les épidémies à rotavirus sont saisonnières. En Europe, elles surviennent pendant l'hiver avec un pic en décembre-janvier, et sont concomitantes des épidémies de viroses respiratoires (virus respiratoire syncytial, grippe), ce qui pose d'importants problèmes logistiques aux hôpitaux pédiatriques en terme d'accueil des patients et de maîtrise des infections nosocomiales. La saisonnalité est moins marquée dans les pays chauds, avec cependant une prédominance en saison humide.

Les infections symptomatiques à rotavirus touchent essentiellement le nourrisson entre 6 mois et 2 ans. Jusqu'à 3 ans, les réinfections sont très fréquentes, de symptomatologie variable. Après 3 ans la séroprévalence est voisine de 100%, témoignant de la fréquence du virus. Chez le grand enfant et l'adulte les infections sont plus rares, mais possibles notamment chez les cas contact intrafamiliaux.

La transmission est essentiellement féco-orale, interhumaine véhiculée par les mains ou indirecte par les surfaces et objets contaminés. Elle est favorisée par l'abondance de l'excrétion virale dans les selles et par la résistance du virus dans l'environnement. L'alimentation et l'eau peuvent également être source de transmission surtout dans les pays en voie de développement.

Le rotavirus est la première cause d'infection nosocomiale en pédiatrie et, malgré des mesures d'hygiène très strictes, il est très difficile d'endiguer la transmission.

2.2. Caractéristiques structurales et antigéniques des rotavirus (figure 2)

Les rotavirus sont non enveloppés et ont une capsidie icosaédrique formée d'une triple couche de protéines. En microscopie électronique, les virus ont une forme de roue (d'où leur nom). Le génome est constitué de 11 segments d'ARN à double brin. Le profil de migration de l'ARN viral obtenu par électrophorèse en gel de polyacrylamide (électrophorétype) est un marqueur utilisé en épidémiologie, les différences de migration d'un ou plusieurs segments d'ARN permettant de distinguer les souches de rotavirus.

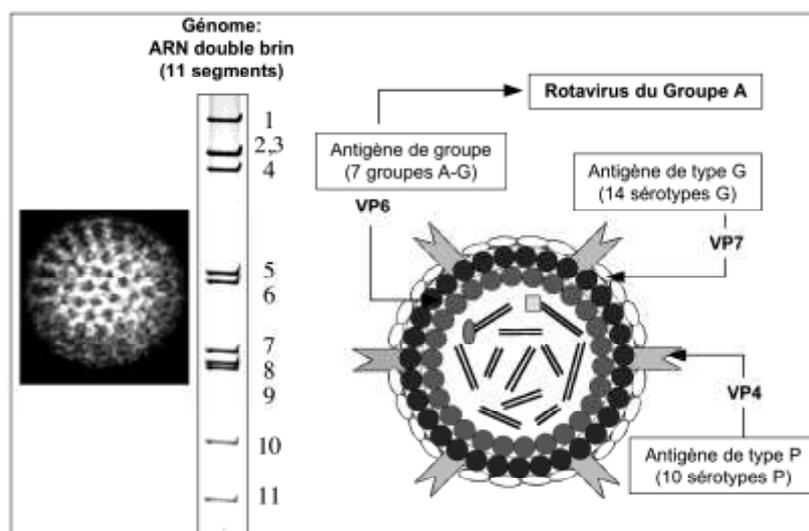


Figure 2 : Structure et propriétés antigéniques des rotavirus

Les protéines virales comprennent 6 protéines structurales (VP) et 6 protéines non structurales (NSP).

La surface du virus (couche externe) est constituée majoritairement par la glycoprotéine VP7 et comporte des spicules formées par la protéine VP4. La protéine VP6 forme la couche intermédiaire. Le core du virus (couche interne) est formé par VP2, et les protéines VP1 et VP3 sont associées au génome.

Les trois principales protéines antigéniques du virus sont VP4, VP6, et VP7.

VP6 porte des déterminants antigéniques qui permettent de classer les rotavirus animaux en 7 groupes antigéniques (groupes A à G). Pratiquement tous les rotavirus humains sont du groupe A. Chez les rotavirus humains du groupe A, les protéines externes de capsid portent des déterminants antigéniques de type G. La glycoprotéine VP7 porte la spécificité de type G (notée G1, G2...). La protéine VP4 porte la spécificité de type P (notée P[1], P[2]...).

90% des souches de rotavirus humains sont de type G1, G2, G3, ou G4. Ces types G sont combinés à 2 types P :P[8] avec G1, G3 et G4 et P[4] avec G2. Ces souches sont ubiquitaires et cocirculent lors des épidémies. La prédominance des types G1-G4 a orienté les recherches vaccinales vers des vaccins capables d'induire une réponse efficace contre ces quatre types.

Le réassortiment génétique (échange de segments d'ARN entre 2 virus lors de la réplication virale) est le principal mécanisme à l'origine de la variabilité des rotavirus. De nombreux rotavirus isolés chez l'homme sont en fait des virus réassortants entre des virus humains ou entre des virus humains et animaux.

2.3. Pouvoir pathogène

Les rotavirus ont un pouvoir pathogène exclusivement entérique et sont responsables des gastro-entérites aiguës du nourrisson principalement entre 6 mois et 2 ans. L'incubation est courte, 24 à 48 h en moyenne. La maladie associe typiquement une diarrhée aqueuse généralement non glairo-sanglante, des vomissements parfois au premier plan du tableau et précédant la diarrhée, et de la fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). Il peut exister des douleurs abdominales et une anorexie. Moyennant une réhydratation adaptée, la maladie guérit en 5 à 7 jours. L'expression clinique est toutefois extrêmement variable. Les infections pauci-symptomatiques ou asymptomatiques sont très fréquentes à tout âge, et particulièrement avant 3 mois et après 3 ans. Inversement, l'infection peut être symptomatique chez l'adulte.

Chez le nourrisson, la diarrhée peut être limitée à quelques selles molles par jour ou être profuse. Si, le plus souvent, il s'agit d'une maladie bénigne, les formes sévères justifiant l'hospitalisation sont loin d'être exceptionnelles. Elles sont liées à la déshydratation qui constitue la principale complication. La diarrhée, la fièvre et les vomissements sont trois facteurs de perte hydro-électrolytique, et peuvent chez le nourrisson entraîner en quelques heures une perte de poids supérieure à 10 %. Ces déshydratations sévères accompagnées de perturbations de l'équilibre acido-basique, engagent le pronostic vital.

2.4. Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus

La diarrhée induite par les rotavirus est multifactorielle (figure 3).

- 1- La multiplication du rotavirus dans les entérocytes aboutit à la dérégulation de leurs fonctions puis à leur destruction, ce qui entraîne une diarrhée par malabsorption et une diarrhée osmotique liée à la présence de sucres dans la lumière intestinale.
- 2- La diarrhée est également sécrétoire, liée:
 - a) à l'induction des sécrétions intestinales par la protéine virale non structurale NSP4. Chez la souris, la protéine NSP4 est capable d'induire à elle seule une diarrhée de façon âge- et dose-dépendante. NSP4, produite dans les cellules infectées, pourrait agir à distance sur les cellules non infectées en activant un signal qui provoque une augmentation du calcium intracellulaire. Ceci conduit à l'activation d'un canal chlore calcium-dépendant et à la sécrétion de chlore.

NSP4 agit également sur différentes fonctions de l'entérocyte en perturbant la perméabilité para-cellulaire, la distribution du réseau d'actine et l'adressage de certaines protéines cellulaires. Ainsi NSP4 pourrait déclencher une diarrhée sécrétoire par un mécanisme comparable à celui d'une entérotoxine.

- b) à l'activation du système nerveux entérique (SNE) qui pourrait être responsable des deux tiers des sécrétions induites par le rotavirus. L'intensité de la diarrhée peut être significativement réduite par des drogues inhibant le SNE.

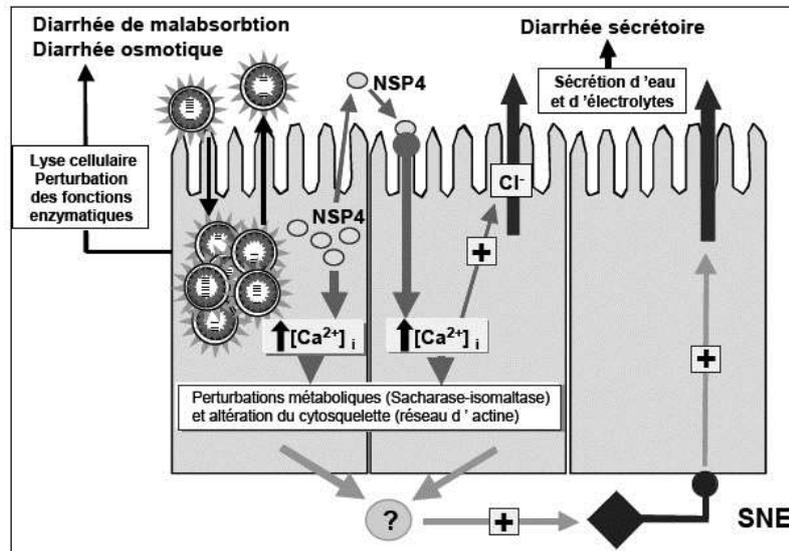


Figure 3 : Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus

2.5. Diagnostic des infections à rotavirus humains

Le diagnostic est direct, reposant sur la détection du virus dans les selles. Le prélèvement de selles est donc le seul utile. La détection d'antigènes de rotavirus dans les selles repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre la protéine de groupe VP6 permettant la détection des rotavirus du groupe A. Les techniques utilisées sont :

- Des techniques immunoenzymatiques :
 - * tests ELISA sur plaque qui ont l'avantage de pouvoir traiter de façon automatisable un grand nombre d'échantillons en quelques heures,
 - * ou tests unitaires immunoenzymatiques sur membrane qui sont rapides (10 à 15 minutes).
- Des techniques d'agglutination : tests unitaires rapides (quelques minutes) utilisant des particules de latex recouvertes d'anticorps anti-VP6. Le virus présent dans le prélèvement provoque une agglutination des particules visible macroscopiquement.

2.6. Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique. La prise en charge repose sur la réhydratation conduite et surveillée en fonction de l'état clinique. L'hydratation orale suffit habituellement. Elle utilise des solutés de réhydratation orale (SRO), commercialisés sous forme de poudre à reconstituer, dont la composition est fondée sur le principe de l'absorption couplée sodium-glucose. Les SRO doivent être administrés rafraîchis par petites quantités fractionnées (environ 60 ml toutes les 20-30 min.), de façon systématique sans attendre la demande (le nourrisson ne connaît pas la soif). L'allaitement maternel ne doit pas être suspendu. Un SRO ne doit pas être utilisé seul plus de 24h, et une réalimentation précoce est nécessaire. La réhydratation intraveineuse est indiquée en cas de déshydratation clinique sévère (>10 %) ou d'échec du traitement par voie orale lié en particulier aux vomissements.

La place des médicaments antidiarrhéiques est limitée. Récemment, le racécadotril (Tiorfan®) s'est révélé remarquablement efficace sur les diarrhées profuses et aqueuses.

En inhibant l'enképhalinase, il prolonge l'action antisécrétoire des enképhalines sur le système nerveux entérique, agissant ainsi sur la composante sécrétoire de la diarrhée à rotavirus.

2.7. Prévention

La prévention s'appuie sur des mesures d'hygiène et la vaccination.

Respecter les mesures d'hygiène (notamment lavage des mains avec des solutés hydro-alcooliques), en particulier en milieu hospitalier.

Deux vaccins sont disponibles depuis 2007. Leur objectif n'est pas de protéger contre l'infection, mais de protéger contre les formes sévères de la maladie. Ce sont des vaccins vivants administrés per os dont il existe 2 types:

- Vaccin rotavirus réassortant bovin - humain multivalent (Rotateq®)
Approche jennérienne utilisant un virus animal pour vacciner l'homme.
Les virus vaccinaux sont des réassortants entre un virus bovin (non pathogène pour l'homme) et des virus humains (ce qui permet d'apporter l'antigénicité de type G1, G2, G3 ou G4).
- Vaccin rotavirus humain atténué monovalent G1 (Rotarix®)
Virus humain de type G1 atténué par passages en culture cellulaire

Ces 2 vaccins doivent être administrés précocement (la vaccination, qui comporte plusieurs doses, peut être débutée après l'âge de 6 semaines et doit être terminée avant l'âge de 6 mois). Ils sont tous deux bien tolérés et confèrent une protection $\geq 80\%$ contre les formes sévères.

De façon étonnante, le vaccin rotavirus monovalent G1 s'est montré également efficace contre les autres types de rotavirus (G2, G3, G4, G9), indiquant que les effecteurs de la réponse immunitaire capables d'induire une protection ne sont pas limités aux antigènes de type mais mettent en jeu d'autres mécanismes actuellement inconnus.

Dans tous les pays où la couverture vaccinale est supérieure à 80% (USA, Belgique, Autriche..) on a constaté 2 ans après l'introduction du vaccin, une diminution de 80% des hospitalisations liées au rotavirus, ce qui montre l'efficacité du vaccin sur le terrain. En 2011, et pour la première fois depuis l'existence du réseau de surveillance, il n'y a pas eu d'épidémie à rotavirus aux USA.

POINTS A RETENIR

- GEA = Diarrhée aqueuse, vomissements et fièvre ; risque de déshydratation
- principales étiologies : Calicivirus : genre Norovirus (plus rarement Sappovirus) : adulte et enfant ; Rotavirus : essentiellement nourrisson
- Transmission féco-orale directe (mains sales) ou indirecte (surfaces, aliments...)
- NOROVIRUS
 - Très nombreux virus responsables de la majorité des épidémies dans les collectivités.
 - Souvent lié à une origine alimentaire ou hydrique.
 - Diagnostic exclusivement direct : détection de l'ARN viral dans un prélèvement de selles par RT-PCR
- ROTAVIRUS
 - Génome ARN segmenté : variabilité par réassortiment génétique
 - Physiopathologie de la diarrhée
 - Diagnostic exclusivement direct : détection d'antigène viral dans un prélèvement de selles par technique immunoenzymatique
 - Vaccin vivant administré per os ; vaccination à débiter après 6 semaines et à terminer avant 6 mois.

LES ARBOVIROSES

1. Généralités et définitions

Il existe plusieurs centaines d'arbovirus dont environ 50 intéressent l'homme.

Le terme arbovirus signifie *ARthropod-BORne virus*, c'est-à-dire virus véhiculés par les arthropodes. Ces arthropodes sont des insectes piqueurs : moustiques, tiques, phébotomes...

Les arbovirus se multiplient à la fois chez les vertébrés et chez les arthropodes. **Les vertébrés constituent le réservoir du virus et ce sont presque toujours des animaux sauvages.** Ainsi dans la plupart des cas, **sauf pour la dengue**, l'infection de l'homme piqué par le vecteur n'est qu'un phénomène accidentel, une impasse sur le plan épidémiologique.

Si la plupart des arboviroses sont des maladies tropicales (coexistence des vecteurs et des réservoirs), on peut tout de même en voir **en France métropolitaine** en particulier dans le midi de la France (virus west-nile), en Camargue (virus Tahyna), en Alsace (virus de l'encéphalite à tiques de l'europe centrale), en Bretagne (virus Avalon).

On commence également à avoir des cas autochtones de chikungunya.

Les arbovirus intéressant l'homme sont des virus à **ARN enveloppés** répartis dans trois familles :

- *Flaviviridae* : virus de la fièvre jaune ; virus de la dengue ; virus Zika, virus de l'encéphalite à tique européenne (TBE), virus West Nile
- *Togaviridae* : virus Chikungunya
- *Bunyaviridae* : fièvre de la vallée du rift

L'expression clinique des arboviroses chez l'homme est polymorphe.

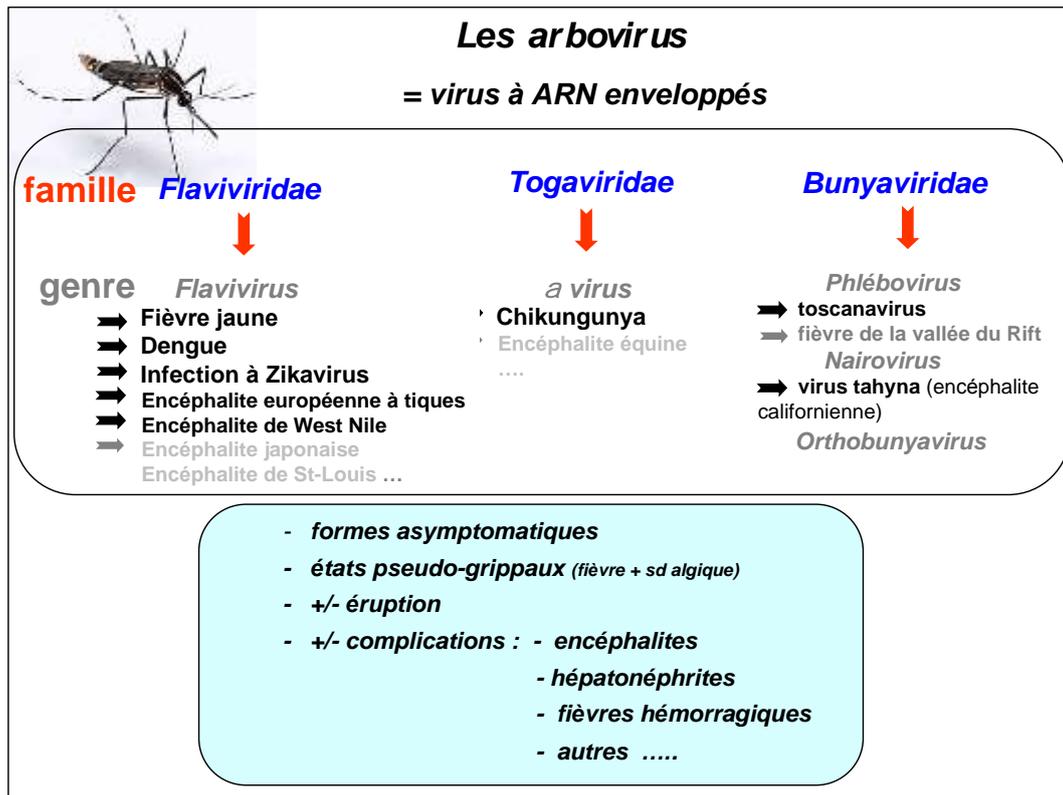
- Le virus diffuse dans le sang après piqûre par l'arthropode : c'est la phase systémique, asymptomatique ou se résumant à syndrome aigu fébrile et algique (syndrome pseudo-grippal avec fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies). S'y associe parfois une éruption maculo-papuleuse (dengue, zika, chikungunya)
- Dans une deuxième phase éventuellement, l'infection gagne divers organes cibles et donne des complications : encéphalite, hépatite, hémorragies. La maladie, dans ce cas, est beaucoup plus sévère et peut engager le pronostic vital.

Ainsi on décrit 3 entités cliniques +/- intriquées :

- **des formes algo-éruptives** (dengue, zika, chikungunya),
- **des formes hémorragiques** (dengue, fièvre jaune),
- **des formes encéphalitiques** (encéphalite japonaise, fièvre de West Nile, encéphalite européenne à tique)

Le diagnostic virologique fait appel à la sérologie (risque de réactions croisées) et/ou à la PCR (sang, LCR) plus sensible et spécifique (mais qui se négative rapidement du moins dans le sang).

Actuellement, il n'existe pas de chimiothérapie antivirale validée ; on dispose heureusement de vaccins efficaces vis-à-vis de certains arbovirus (fièvre jaune, encéphalite européenne à tique, encéphalite japonaise), et prochainement un vaccin contre la dengue.



2. La fièvre jaune (virus amaril)

2.1. Cycles et épidémiologie

Il existe deux cycles de la fièvre jaune : **la fièvre jaune urbaine qui touche l'homme** et est transmise par les moustiques domestiques (*Aedes aegypti*) et **la fièvre jaune forestière (ou sylvatique) qui touche les singes** et qui est transmise par les moustiques de singe (*Haemogogus*). Ces deux cycles peuvent s'entretenir mutuellement quand l'homme ou les singes viennent accidentellement au contact des moustiques vecteurs de l'autre cycle.

On compte environ 200.000 cas annuels en **Afrique** selon les données de l'OMS, malgré la diffusion large d'un vaccin efficace. La fièvre jaune épargne totalement l'Asie et l'Océanie.

2.2. Clinique

La « fièvre jaune » est la forme la plus complète de l'infection à virus amaril, **la majorité des infections étant inapparentes ou réduites à un syndrome fébrile douloureux.**

Ces formes inapparentes sont la règle chez les autochtones, partiellement protégés du fait d'infections par d'autres arbovirus apparentés au virus amaril mais non pathogènes.

La fièvre jaune évolue en deux phases : une phase rouge et une phase jaune

- Après une incubation de 3 à 6 jours, **la phase rouge** est faite de fièvre, nausées, et d'un aspect congestif du visage avec douleurs diffuses (rachialgies,...)
- La fièvre disparaît souvent transitoirement avant la deuxième phase qui est marquée par une **hépatonéphrite : c'est la phase jaune.**

- Dans les formes graves, apparaissent des **hémorragies** notamment digestives, avec vomissements de sang noir (« vomito negro »), et/ou une **encéphalopathie**.

La mortalité de la fièvre jaune varie de 5% à 50%. La marque histologique est une nécrose hépatique sans réaction inflammatoire.

2.3. Diagnostic

Il est pratiqué dans des laboratoires spécialisés : **1) sérologie** (diagnostic indirect) avec titrage des anticorps à partir de 2 sérums (précoce et tardif); la recherche d'IgM spécifiques dans le sérum donne plus précocement le diagnostic. **2) recherche du génome viral par RT-PCR** (diagnostic direct) pratiquée en phase précoce de l'infection.

2.4. Traitement préventif

Il repose sur deux mesures :

1) la vaccination avec une souche virale vivante atténuée (vaccin 17D), préparée par passages sur embryon de poulet.

Toute personne se rendant en zone d'endémie doit avoir été vaccinée. Une seule injection donne une immunité très solide, dans les 10 jours et durant au moins 10 ans. Bien que vivant, ce vaccin n'est pas contre-indiqué chez la **femme enceinte qui en aurait absolument besoin, ni chez le sujet HIV+ peu immunodéprimé**, compte tenu de la gravité de la fièvre jaune.

2) la destruction des moustiques et de leurs repaires ainsi que la protection individuelle par des habits couvrants, des répulsifs et des moustiquaires. On contrôle ainsi la fièvre jaune urbaine, mais la fièvre jaune des singes persiste et reste une menace permanente pour l'homme.

Ces mesures s'appliquent à toutes les arboviroses transmises par piqûres de moustiques (dengue, zika, chikungunya..) (voir chapitre sur les protections individuelles et collectives)

La fièvre jaune n'existe pas en Asie, mais il y a tout ce qu'il faut pour qu'elle apparaisse : des singes et des moustiques sensibles aux virus. Les autorités sanitaires des pays asiatiques sont donc très vigilantes en matière de vaccination de voyageurs venant de zone d'endémie.

2.5. Déclaration obligatoire

La fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'infection à Zika virus, et les fièvres hémorragiques africaines sont à déclaration obligatoire (avec confirmation virologique)

3. Dengue, Chikungunya, et infection à virus Zika

3.1 Généralités

Transmission :

Dengue (DENV) , Chikungunya (CHIKV) et infection à Zikavirus (ZIKV) sont des infections virales transmises par piqures d'Aedes, le plus souvent asymptomatiques.

Les infections à virus Zika présentent également d'autres modes de transmission détaillés dans le chapitre Zika virus.

Au Brésil et en Polynésie française co-circulent ces 3 virus (la dengue est endémique au Brésil avec 2 millions de cas possibles ou probables déclarés fin 2015 ; le Brésil a également déclaré en 2015 15.000 cas de chikungunya et entre 500.000 et 1,5 Millions de cas suspectés ou confirmés d'infection à virus zika)

Clinique :

Ces 3 arboviroses sont le plus souvent asymptomatiques. En cas de symptomatologie, on retrouve le plus souvent : fièvre, myalgies/arthralgies, éruption, douleur rétro-orbitaire et polyadénopathies. Le diagnostic différentiel clinique est donc souvent difficile.

Elles présentent néanmoins certaines particularités qui peuvent orienter le diagnostic : dengue et forme hémorragique, zika et conjonctivite, chikungunya et arthrites/arthralgies.

<i>Signes clinico-bio</i>	Chikungunya	Dengue	Zika
<i>Fièvre</i>	+++	+++	+++
<i>Eruption</i>	J1-J4	J5-J7	J1-J4
<i>Douleur rétro-orbit</i>	±	+++	+++
<i>Myalgies</i>	+++	+++	+++
<i>Arthralgies</i>	+++++	±	++
<i>Conjonctivite</i>	±	-	+++
<i>Arthrites/oedèmes</i>	+++	--	++
<i>Ténosynovites</i>	+++	--	--
<i>Hypotension</i>	±	+++ J5-7	±
<i>Saignements mineurs</i>	-	+++ J5-7	--
<i>Thrombopénie</i>	précoce et modéré	++ J4-5	±
<i>Lymphopénie</i>	+++	+++	±

+++++ constant	+++ habituel	++ fréquent	± peu fréquent	- inhabituel	-- jms ou exception
----------------	--------------	-------------	----------------	--------------	---------------------

Diagnostic de confirmation (diagnostic virologique) :

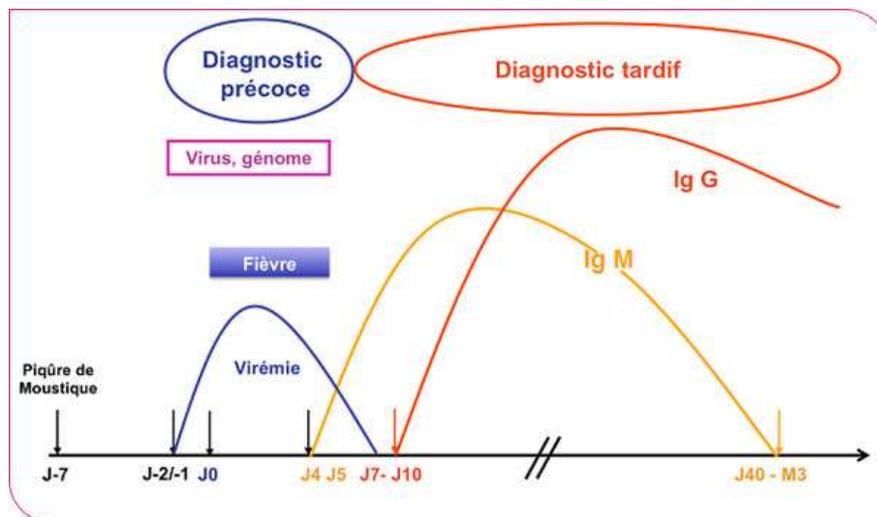
Le diagnostic est un diagnostic direct par PCR (précoce mais se négative vite) et/ou ou indirect par la sérologie (se positive plus tardivement mais restera positive; attention au risque de réactions croisées) .

Les recommandations officielles sont les mêmes pour la dengue, le chikungunya et le virus Zika, et tiennent compte de la date de début des signes cliniques ; elles peuvent légèrement varier d'un laboratoire à l'autre.

D'une manière générale, les examens virologiques pratiqués dépendent de la date d'apparition des signes cliniques : sont les suivants :

- 1) Entre J0 et J4 inclus après le début des signes cliniques : PCR seule (diagnostic précoce);
- 2) De J5 à J7 : PCR + sérologie
- 3) A partir de J8 : sérologie seule (avec 2 prélèvements espacés de 15 jours) (diagnostic tardif)

Pour le virus Zika, on peut le rechercher par PCR également dans les urines entre J0 et J10



Traitement et déclaration :

Aucun traitement spécifique n'existe pour ces 3 infections qui sont toutes à déclaration obligatoire et pour lesquelles aucun traitement ni aucun vaccin n'existe (sauf pour la dengue pour laquelle un vaccin développé par Sanofi va être prochainement commercialisé).

Protection individuelle et collective contre les moustiques (site social santé.gouv)

1) Protection individuelle

Elle s'adresse aux personnes se rendant en zone endémique et aux patients résidant ou revenant d'une zone endémique.

- Privilégier le port de vêtements adéquats, amples et longs.
- Utiliser des répulsifs cutanés.

- Utiliser des moustiquaires (moustiquaires de lit, de berceau), de préférence imprégnées, et penser à vérifier leur intégrité.
- Imprégner par un insecticide tissus et vêtements.
- Limiter les activités en extérieur en fin d'après-midi, au crépuscule et à l'aube (pic d'activité du moustique).

2) Protection collective

Suppression des gîtes larvaires, c'est-à-dire suppression de toute eau stagnante au domicile et autour.

- Vider les vases, les soucoupes des pots de fleurs ou les remplir de sable humide.
- Supprimer ou vider régulièrement les petits récipients pouvant contenir de l'eau dans les jardins.
- Rendre les bidons de récupération d'eau de pluie inaccessibles aux moustiques (les couvrir d'une moustiquaire ou d'un tissu fin), retourner les arrosoirs.
- Prévoir une pente suffisante pour que l'eau ne stagne pas dans les gouttières, veiller à la bonne évacuation des eaux de pluie.
- Ranger à l'abri de la pluie tous les stockages pouvant contenir de l'eau: pneus, bâches plastique, jeux d'enfants.

3.2. La dengue

3.2.1. Epidémiologie de la dengue

Le virus de la dengue appartient aux flavivirus. Il existe 4 types de virus de la dengue (sérotypes DENV1 à DENV4)

La dengue est l'arbovirose de très loin la plus fréquente dans le monde : plus de 50 millions de cas par an dont 500.000 cas de dengue hémorragique.

C'est une arbovirose essentiellement urbaine dont le vecteur est le moustique *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*.

La dengue sévit principalement dans l'ensemble de la **zone intertropicale**. Longtemps limitée à l'Asie du Sud-est, elle ne cesse de s'étendre à l'Océan Indien, au Pacifique Sud, aux Antilles françaises, et à l'Amérique Latine. Depuis fin 2009, la maladie sévit sur un mode épidémique aux Antilles.

Aedes albopictus ou moustique tigre, vecteur de la dengue, du chikungunya, et du virus Zika est présent en France métropolitaine depuis 2004. Il expose au risque de transmission autochtone de ces arboviroses du fait de l'introduction régulière des virus par des sujets infectés lors de séjours dans des zones où ils circulent.

Pour info :

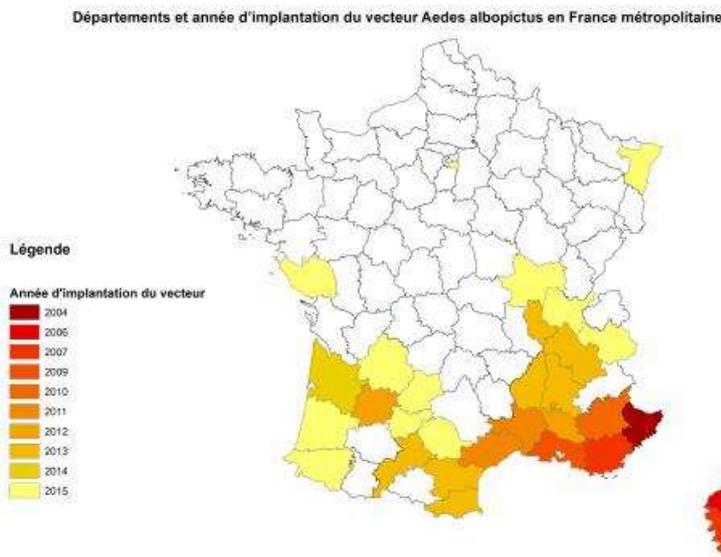
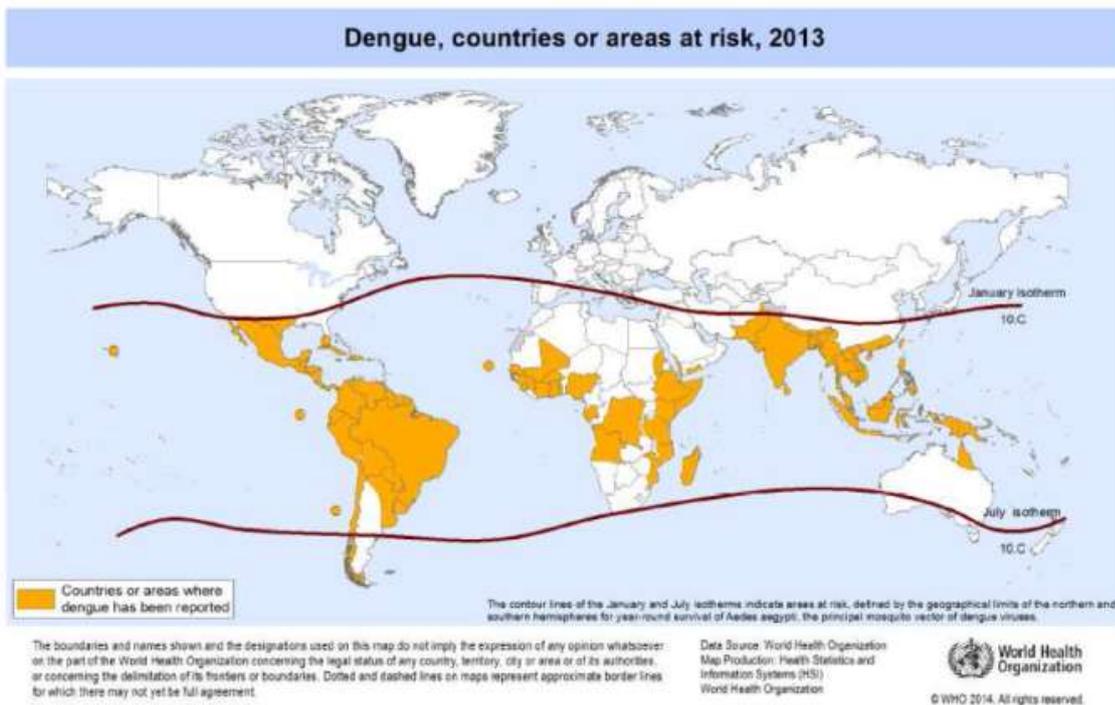
Du 1^{er} mai au 30 novembre chaque année, l'InVS coordonne la surveillance renforcée saisonnière du chikungunya et de la dengue dans les départements métropolitains colonisés par le moustique vecteur, Aedes albopictus, en lien avec les ARS concernées

Le nombre de départements concernés par le dispositif régional de surveillance renforcée est passé à 30.

Du 1^{er} mai au 27 novembre 2015 :

- 127 cas importés de dengue ont été confirmés (60 en PACA et 30 en Rhône Alpes) ;
- 30 cas importés de chikungunya ont été confirmés (12 en PACA et 8 en Rhône Alpes);
- quelques cas autochtones de dengue et de chikungunya ont été confirmés.

Conformément au plan national "antidissémination du chikungunya et de la dengue" et afin de limiter la transmission du virus par le moustique *Aedes albopictus*, des investigations épidémiologiques et entomologiques ainsi que des actions de démoustication ont immédiatement été mises en place. Une information des professionnels de santé, des laboratoires de biologie médicale et des établissements de santé ainsi que des mairies et des collectivités territoriales ont été réalisées dans les zones concernées.



3.2.2. Clinique de la dengue :

L'incubation dure de 4 à 7 jours en moyenne (maximum 12 jours).
Les formes asymptomatiques représentent 50 à 80 % des cas.

Dans la plupart des cas, ce n'est qu'un **syndrome fébrile douloureux (ou polyalgique)** de quelques jours (avec fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, nausées-vomissement) avec guérison spontanée en 1 semaine. On l'appelle souvent la « **grippe tropicale** » .

Dans la forme complète, il y a deux vagues successives de fièvre avec adénopathies, **exanthème maculo-papuleux** (50% des cas survenant vers J5; même type d'éruption que la rougeole) et lympho-thrombopénie. On retrouve également des douleurs rétro-orbitaires .

La dengue peut se compliquer de **formes hémorragiques**, de choc hypovolémique ou de défaillance viscérale. *Ces complications surviennent dans 1% des cas environ avec 20% de mortalité. Cette phase critique survient classiquement au moment de la défervescence thermique entre J3 et J7 et comprend les signes cliniques suivants : douleurs abdominales, vomissements persistants, saignements muqueux, léthargie ou agitation, hépatomégalie*

On parle de **dengue primaire** lors d'une primo-infection, c'est-à-dire lorsqu'un individu est infecté par un virus de la dengue pour la première fois. Lorsqu'il est réinfecté par un autre sérotype après une primo-infection on parle alors de **dengue secondaire**. Il semble que lors d'une dengue secondaire, le risque de développer une forme grave soit plus important que lors d'une dengue primaire.

En cas de suspicion de dengue, il faut impérativement éviter la prise d'aspirine et d'anti-inflammatoires en raison des propriétés anticoagulantes de ces produits et des risques hémorragiques qui s'y rattachent

3.2.3. Diagnostic virologique de la dengue

voir généralités

En plus de la PCR et de la sérologie, pour la dengue, il existe également des **tests rapides de détection des Ac ou des Ag** (Ag NS1) qui peuvent être utilisés en première intention dans de nombreux laboratoires ; mais en cas de forte suspicion de dengue, que le résultat soit positif ou négatif, il faut confirmer (ou infirmer) le résultat par des PCR et/ou sérologies qui seront effectuées dans des centres de référence.

3.2.4. Traitement et prévention de la dengue

voir généralités

Il n'existe pas de traitement spécifique. Des vaccins sont en cours de développement. Le plus avancé est le vaccin tétravalent développé par Sanofi Pasteur (vaccin à virus vivant atténué) qui a démontré une bonne réponse immunitaire contre les 4 sérotypes et une protection contre 3 d'entre eux (ce sera sans doute le premier vaccin commercialisé).

Ce vaccin devrait être commercialisé par Sanofi Pasteur courant 2016. Les résultats des études cliniques menées en Asie et en Amérique latine semblent encourageants. Toutefois, ce vaccin sera dans un premier temps destiné aux populations des zones endémiques plus fortement exposées au risque. Il n'est pas encore question que ce vaccin constitue une vaccination du voyageur.

3.2.5. Déclaration obligatoire : oui

voir généralités

3.3. L'infection à Zika virus (ZIKV)

3.3.1. Epidémiologie de l'infection à virus Zika

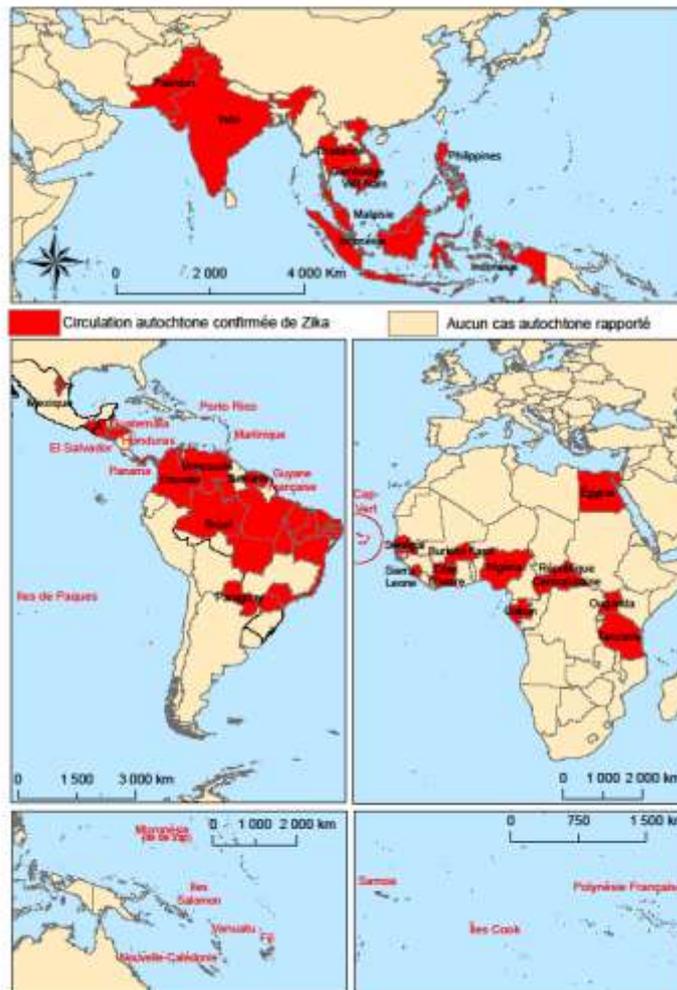
Pour info :

Le Zikavirus ou virus Zika est un flavivirus isolé pour la 1^{ère} fois en 1947 chez une femelle macaque dans la forêt Zika en Ouganda. Les premiers cas humains ont été rapportés en 1954.

Historiquement les infections symptomatiques à virus Zika étaient sporadiques jusqu'en 2007 quand la 1^{ère} grande épidémie est apparue en micronésie (dans les îles Yap) à l'est des philippines, où 73% de la population a été infectée, avec des signes cliniques chez 18% des personnes infectées. Puis des épidémies sont apparues en Polynésie française, dans les îles Cook, à l'île de Pâques, en nouvelle calédonie et plus récemment en Amérique centrale et en Amérique du Sud (Brésil++) avec quelques cas d'importation en Europe.

En février 2016, 60 pays avaient déclaré des cas d'infection à ZIKV.

La phylogénie montre 2 souches virales : souche asiatique et souche africaine qui ont émergé d'Afrique de l'est dans les années 1900.



Carte de la circulation connue du virus Zika dans le monde (cas sporadiques, épidémies actives ou terminées et études de séroprévalence (données disponibles en janvier 2016 : Institut national de veille sanitaire InVS ; rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSPA)

La contamination se fait par **piqûre de moustiques Aedes** : *A. aegypti* (vecteur le plus fréquent en Asie et en polynésie), ou *A. albopictus* (mais aussi *A. africanus*, et *A. hensilli*).

La transmission du KIKV peut également se faire par **voie congénitale, périnatale et sexuelle**

- La **transmission intra-utérine (congénitale)** a été confirmée par la mise en évidence par PCR de l'ARN viral dans le liquide amniotique, mais également dans le cerveau de nouveaux-nés atteints de microcéphalie.
- La **transmission en intrapartum** a également été confirmée chez des nouveaux-nés virémiques, nés de mères infectées.
- Enfin, on retrouve du virus **dans le lait maternel** mais aucun cas de transmission par l'allaitement n'a encore été démontré.
- L'infection par le virus Zika est la seule arbovirose qui peut également se transmettre par **voie sexuelle**. *La transmission peut se faire entre 4 et 9 jours après le début de signes cliniques chez l'homme. On a pu retrouver des particules virales dans le sperme jusqu'à 62 jours après le début de signes cliniques, donc bien après la négativation de la PCR dans le sang. (Des cas de transmission sexuelle viennent ainsi d'être décrits en France, dont 1 cas de transmission d'un homme asymptomatique 36 jours après le retour d'une zone d'endémie à une femme également asymptomatique).*

Quelques cas ont également été décrits de **transmission sanguine** (2,8% des donneurs de sang en polynésie française avaient une PCR ZIKV positive), par **morsure d'animal** (singe) ou par **exposition en laboratoire**

3.3.2. Clinique de l'infection à virus Zika:

L'incubation dure de 3 à 11 jours en moyenne (médiane 5 jours)

Les formes asymptomatiques représentent classiquement 75-80 % des cas mais il est possible que ce soit moins.

La fièvre est généralement de bas grade (<38°C), et le rash (symptôme prédominant) est maculo-papuleux et souvent prurigineux et de résolution spontanée en 1-4 jours. La conjonctivite est très fréquente.

L'ensemble des signes cliniques disparaît le plus souvent en 2 semaines.

Alors que le virus Zika paraissait lors des 1ères observations cliniques relativement anodin, responsable de tableau d'exanthèmes maculo-papuleux peu ou pas fébriles et d'évolution favorable, 2 types de complications sévères ont été récemment décrites probablement en liée avec l'infection :

- 1) **chez la femme enceinte avec le risque de microcéphalie du nouveau-né** (20 cas pour 10.000 naissances au Brésil durant l'épidémie contre 0,5/10.000 l'année précédente). Le ZIKV a ainsi été détecté dans le tissu cérébral de fœtus avec microcéphalie et dans le liquide amniotique.

Il est également possible que le virus Zika soit responsable de **malformations au niveau du système nerveux central** comme en attestent les études dans des modèles murins et les cas rapportés en polynésie française de dysfonctionnements néonataux du tronc cérébral et des malformations neurologiques fœtales.

- 2) **chez l'adulte avec le risque de syndrome de Guillain-barré ou de (méningo)encéphalites.** Ainsi une augmentation notable des cas de Guillain-Barré a été notée en Polynésie française et au Brésil, associés à des sérologies positives pour le ZIKV.

Enfin quelques cas de perte des cheveux, d'hypotension, de troubles génito-urinaires ou d'hématospermie ont également été rapportés. Le décès semble exceptionnel en dehors des microcéphalies chez certains nouveau-nés

3.3.3. Diagnostic virologique de l'infection à virus Zika

voir généralités

Le virus persiste plus longtemps dans les urines que dans le sang. C'est pour cette raison, qu'il est proposé également une recherche de Zika virus par PCR dans les urines jusqu'à 10 jours après le début des signes cliniques.

Le virus peut être retrouvé dans le sang, les urines, le sperme, mais également le LCR, la salive, le liquide amniotique et le lait maternel

3.3.4. Traitement et prévention de l'infection à virus Zika

voir généralités

3.3.5. Déclaration obligatoire : oui

voir généralités

3.4 Le Chikungunya

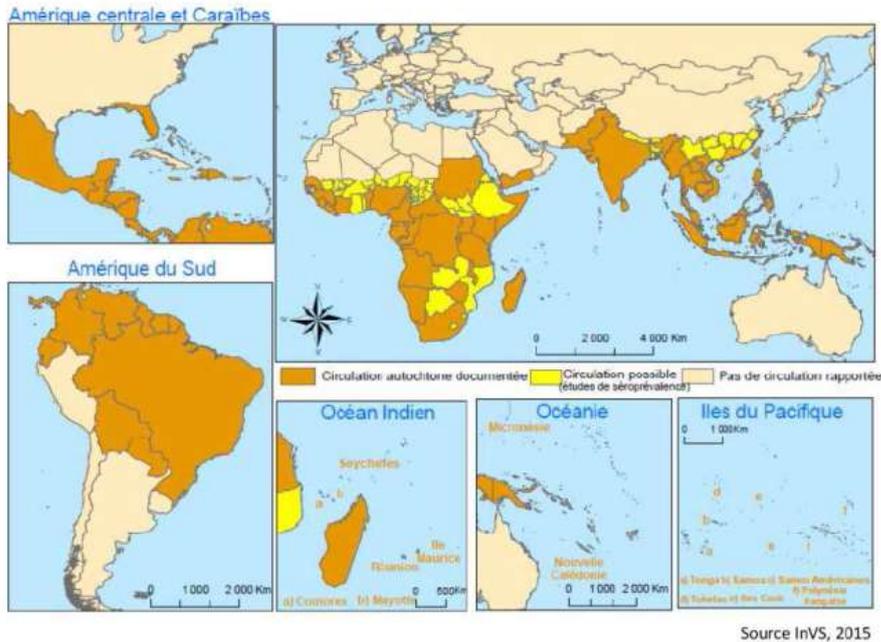
3.4.1. Épidémiologie du chikungunya

Le virus responsable du chikungunya qui veut dire « maladie de l'homme courbé ») est un virus de la famille des *Togaviridae*, transmis par les moustiques *Aedes* comme pour la dengue : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (CHIKV).

Pour info :

Les dernières grosses épidémies ont touché l'île de la Réunion en 2005-2006 avec 224.000 cas et 203 décès et l'Inde 1 an plus tard avec plus d'1 million de cas. En décembre 2013, le virus chikungunya a été mis en évidence pour la première fois dans la zone Amérique-Caraïbes, dans la partie française de l'île de Saint-Martin. Il est responsable, depuis, d'une épidémie dans les Antilles françaises, qui diffuse dans les Caraïbes et menace le continent américain. Comme cité précédemment pour la dengue, on trouve des cas importés de chikungunya (30) et quelques cas autochtones (un foyer autochtone avec 11 cas confirmés dans l'agglomération de Montpellier.

Chikungunya, pays ou zones à risque, 2015



3.4.2. Diagnostic clinique du chikungunya:

L'incubation dure de 2 à 7 jours (maximum 15 jours) et les formes asymptomatiques représentent 75 à 95% des cas.

La fièvre est généralement **> 38,5-39°C d'apparition brutale**, peu sensible aux antipyrétiques, et est associée à des douleurs articulaires parfois invalidantes (**arthralgies +++**) avec gonflement articulaire (oedèmes), ténosynovites. Ces arthralgies sont classiquement bilatérales et symétriques, et touchent les petites et les grosses articulations.

On retrouve également une **éruption** maculo-papuleuse qui touche surtout le tronc et l'abdomen mais d'autres manifestations cutané-muqueuses peuvent se voir (dermatite exfoliative, photosensibilisation, stomatite, ulcères buccaux...)

Classiquement la phase aigüe de la maladie s'installe pour 10 jours avec la **triade fièvre, rash, arthralgies**.

Des manifestations **hémorragiques** sont décrites dans 10% des cas, ainsi que des manifestations cardio-pulmonaires (myocardite, détresse respiratoire) voire une hépatite, une pancréatite, une encéphalite ou une insuffisance rénale.

Les manifestations **neurologiques** sont fréquentes chez l'enfant : ophtalmoplégie, neurorétinite, méningisme voire méningoencéphalite.

La fièvre diminue au bout de 7 à 10 jours ainsi que l'intensité des arthralgies. Cette fièvre peut revenir 3-4 semaines après.

Les **manifestations rhumatologiques** sont les plus importantes dans la **phase chronique de l'infection**. Dans 80-90% des cas elles apparaissent dans les 3 mois qui suivent l'infection aigüe. Il s'agit d'un tableau de **polyarthrite** proche de la polyarthrite rhumatoïde avec ténosynovite et arthropathie destructive chronique.

Enfin, des cas de chikungunya néonataux gravissimes ont été décrits et associés à une infection maternelle en prépartum ou lors de l'allaitement.

3.4.3. Diagnostic virologique (*voir généralités*)

3.4.4. Traitement et prévention du chikungunya *voir généralités*

Il n'existe pas de traitement spécifique. Un traitement symptomatique avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens est prescrit aux patients. Les corticoïdes ou le methotrexate peuvent être proposés en cas de polyarthrite chronique.

La prévention est la même que pour les autres arboviroses : répellents, moustiquaires, vêtements longs.

3.4.5. Déclaration obligatoire : oui *voir généralités*

4. Les encéphalites à arbovirus

4.1 L'encéphalite japonaise

C'est une maladie virale (flavivirus) transmise par les **moustiques** du genre Culex. Ce virus a pour réservoir les oiseaux et les porcs

C'est la principale cause d'encéphalite en Asie avec 50.000 cas/an.

Les populations rurales résidant en zone d'endémie sont particulièrement touchées.

La transmission est essentiellement liée à la saison des pluies en Asie du sud-est; mais la maladie peut se transmettre aussi tout au long de l'année, en particulier sous les climats tropicaux (régions tempérées de la Chine, du Japon, de la péninsule coréenne et de l'est de la Russie).

La majorité des infections sont retrouvées chez l'enfant et sont infracliniques ou provoquent une fièvre transitoire et des troubles gastro-intestinaux. Mais on peut retrouver une méningite, une encéphalite ou une myélite, responsables de déficits neurologiques transitoires ou permanents.

La gravité de la maladie justifie une **vaccination** en cas de voyage dans certaines régions en saison humide, en particulier s'il y a une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages.

4.2. En France métropolitaine, on trouve principalement 2 encéphalites à arbovirus (2 flavivirus) :

- **l'encéphalite à tique d'Europe ou méningo-encéphalite à tique (ou TBE pour tick borne encephalitis) en Alsace et en Lorraine**

Le virus a pour réservoir des rongeurs sauvages (mulot, campagnol) et pour vecteur les **tiques** (*ixodes ricinus*) qui parasitent ces rongeurs et occasionnellement piquent l'homme à l'occasion de promenades en prairies ou dans les forêts.

Après un syndrome grippal, 1/3 des sujets développent une méningite ou une ménigo-encéphalite, léthale dans 2-3% de cas.

Il existe un vaccin inactivé (le Ticovac), recommandé avant randonnée en zone d'endémie, en Autriche notamment.

- **l'encéphalite due au virus West Nile en PACA, camargue, languedoc-roussillon**

C'est un flavivirus découvert en Ouganda en 1937 dans le district de West-Nile. Il a pour réservoir des oiseaux sauvages migrateurs et pour vecteur les **moustiques** de ces oiseaux (culex) qui piquent occasionnellement l'homme ou le cheval (impasse épidémiologique). Suite aux évolutions climatiques et à la prolifération consécutive du vecteur, le virus West Nile est en voie d'expansion. On le retrouve également aux Etats-Unis.

Les formes neurologiques représentent moins de 1% des infections, celles-ci étant le plus souvent totalement asymptomatiques

De très rares cas de **Toscana virus** ont été décrits dans le sud de la France ; ce virus donne de la fièvre, méningites ou méningoencéphalites. La transmission se fait par des **phlébotomes**.

POINTS A RETENIR

- Arbovirus veut dire : arthropod borne virus (virus transmis par des arthropodes)
- La plupart des arbovirus appartiennent aux *Togaviridae*, *Flaviridae* et *Bunyaviridae*, qui sont des virus à ARN avec enveloppe, donc fragiles.
- Il n'y a pas actuellement de chimiothérapie validée pour les arboviroses.
- La fièvre jaune se voit en Amérique et en Afrique, pas en Asie.
- Le vaccin contre la fièvre jaune est très efficace. C'est un vaccin à virus vivant atténué
- Le vecteur pour la dengue, le zika virus et le chikungunya est le même : c'est un moustique (*Aedes aegypti* et *aedes albopictus* également appelé moustique tigre)
- *Aedes albopictus* est implanté en France métropolitaine depuis 2004.
- La dengue est l'arbovirose humaine la plus répandue. On trouve désormais des cas autochtones (encore rares) en France métropolitaine
- La dengue comporte des formes graves avec choc hémorragique
- Le chikungunya donne la triade classique fièvre rash, arthralgies avec risque de polyarthrite chronique
- Dengue, chikungunya et infection à zikavirus peuvent être confondus car ils peuvent tous les 3 donner fièvre + syndrome algique + éruption
- Le diagnostic virologique de dengue, chikungunya et infection à zikavirus fait appel à la PCR durant les 7 premiers jours et à la sérologie à partir du 5^e jour qui suit le début des signes cliniques
- Il n'existe actuellement pas de vaccin commercialisé contre la dengue (mais le vaccin à virus vivant atténué de Sanofi Pasteur est très avancé) ni contre le chikungunya ou le virus Zika
- Il existe des cas d'encéphalites liées à des arbovirus en France métropolitaine comme l'encéphalite à tique d'Europe (TBE) pour laquelle un vaccin inactivé existe, ou l'encéphalite liée au virus West Nile
- Au total il existe actuellement des vaccins pour 3 arboviroses : fièvre jaune, encéphalite européenne (TBE), encéphalite japonaise

ENSEIGNEMENTS DIRIGES DE VIROLOGIE

ED HERPESVIRUS

Cas clinique N°1

Monsieur Z, étudiant de 25 ans, sans antécédent, est amené aux urgences un samedi soir.

Depuis 48 heures, il présente des céphalées intenses. Puis sont apparus des hallucinations, des troubles du comportement, associés à de la fièvre. A l'examen clinique, on note une obnubilation et de la fièvre (40°C).

L'IRM montre des hypersignaux temporaux bilatéraux, avec un œdème péri-lésionnel important.

La ponction lombaire trouve un liquide clair avec :

- 125 éléments/mm³ dont 90% de lymphocytes
- 90 hématies/mm³
- protéinorachie : 0,8g/L (élevée)
- glycorachie : 3 mM (normale)

- 1- **Quelle est la principale hypothèse diagnostique ?**
- 2- **En l'absence de confirmation virologique, est-il nécessaire de débiter un traitement antiviral. Si oui, lequel ?**
- 3- **Quel est l'examen complémentaire pour ce diagnostic ?**
- 4- **La recherche du virus dans le LCR par PCR est négative. Qu'en pensez-vous ?**

Cas clinique N°2

Un homme de 75 ans, se plaint depuis 2 jours de douleurs frontales et orbitaires. Il a pour antécédent un carcinome prostatique avec métastases osseuses, traité par prostatectomie radicale, hormonothérapie et chimiothérapie. Puis sont apparus un érythème vésiculeux sur la partie gauche du front et une fièvre à 38°C.

- 1- **Quel est votre diagnostic ?**
- 2- **Comment confirmer le diagnostic ? Comment mettre en évidence l'agent viral responsable ? Quelles conditions de prélèvement faut-il alors respecter ?**
- 3- **En plus du traitement de la douleur, et de la prise en charge par un ophtalmologiste, quel traitement antiviral proposez-vous ? Quelles complications redoutez-vous ?**

Cas clinique N°3

M^{lle} C. âgée de 28 ans consulte pour une éruption disséminée, une altération de l'état général avec une asthénie importante et de la fièvre (38,5°C). Elle a une angine depuis 2 jours et s'est «auto-prescrit» un antibiotique (Clamoxyl®). A l'examen clinique, vous notez une angine, des adénopathies cervicales et axillaires bilatérales, une splénomégalie. Vous constatez un rash maculaire.

La numération formule sanguine est la suivante :

- GB 9500/mm³
- PNN 2500/mm³
- Lymphocytes 6500/mm³
- Monocytes 400/mm³

avec présence de lymphocytes hyperbasophiles.

- 1- **Il existe un syndrome biologique caractéristique. Lequel ? Citez les 3 principaux virus qui peuvent en être responsables.**
- 2- **Quel est le diagnostic clinique le plus probable ? Pourquoi ?**

- 3- Quel(s) examen(s) virologiques(s) demandez-vous pour confirmer cette hypothèse diagnostique ? Quels résultats attendez-vous en cas de primo-infection par le virus que vous soupçonnez ?**

Cas clinique N°4

Mme J. 25 ans consulte pour un premier épisode d'ulcérations génitales, avec des lésions vulvaires inflammatoires très étendues, une dysurie et une asthénie. A l'examen clinique vous trouvez une adénopathie inguinale.

Quelle est votre première hypothèse diagnostique ? Quelle est votre attitude?

Cas clinique N°5

Monsieur F, 43 ans est séropositif pour le VIH depuis 10 ans. Il n'est pas suivi régulièrement, et, en dehors du Bactrim[®], il ne prend aucun médicament. Lors de son dernier bilan il y a deux mois, le taux de lymphocytes T CD4⁺ était à 10/mm³.

Il se présente ce jour en consultation pour une baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche apparue progressivement, avec impression de mouches volantes. L'œil n'est ni rouge, ni douloureux.

L'examen du fond d'œil réalisé en urgence montre un foyer de nécrose ischémique hémorragique, avec des lésions floconneuses proches de la macula.

- 1- Quel diagnostic évoquez-vous ? Sur quels arguments ?**
- 2- Quel examen virologique peut aider à orienter le diagnostic étiologique?**
- 3- Quel traitement mettez-vous en route et dans quel délai ? Avec quelle surveillance ?**
- 4- Une prophylaxie secondaire est-elle nécessaire ? Si oui, laquelle ?**
- 5- Quels sont les deux autres antiviraux actifs sur ce virus ?**

Cas clinique N°6

Un enfant âgé de 15 mois est amené aux urgences pour une fièvre associée à des convulsions et à une éruption. La fièvre apparue depuis 4 jours a atteint 39°7 C la veille et s'est associée à un épisode de crise convulsive. Sous antipyrétiques prescrits par le médecin de garde en ville, la température est revenue à la normale mais on note l'apparition soudaine d'une éruption maculopapulaire du cou et du tronc. Il n'y a pas de signe évident d'atteinte des voies respiratoires, pas de signe de Köplik. On note quelques adénopathies cervicales et une discrète pharyngite. L'examen clinique est par ailleurs normal et l'état général est très bien conservé. Les vaccinations sont à jour.

- 1- Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable pour une étiologie virale de l'épisode infectieux actuel ? Sur quels arguments ?**
- 2- Quels sont les tests virologiques permettant de confirmer cette hypothèse ? Discuter leur intérêt dans le cas présent.**
- 3- La maman souhaite reconfier son enfant à la nourrice durant la journée dès que possible. Quels conseils lui donner sur la période d'éviction et les risques éventuels pour les autres enfants gardés par la nourrice ?**

Cas clinique N°7

Une jeune femme de 33 ans se réveille un matin avec un œil rouge, accompagné d'une photophobie, d'une sensation de sable, d'un larmoiement, et d'un blépharospasme. La douleur à l'œil est devenue intense. Cette patiente, sans antécédent, n'a pas de notion de traumatisme. L'examen ophtalmologique réalisé en urgence trouve un ulcère cornéen, avec un aspect en feuille de fougère après coloration à la fluorescéine.

- 1- Quel est votre diagnostic ? Quel est le traitement antiviral approprié ? Quelles sont les complications graves de cette pathologie en l'absence de traitement ?**
- 2- Comment confirmez-vous votre diagnostic virologique ? Décrire les modalités du prélèvement ? Quelles sont les techniques utilisées pour mettre en évidence le virus responsable.**

Cas clinique N°8

M. W., 35 ans, 55 kg, séropositif pour le VIH depuis 6 ans se présente en consultation pour des taches indolores et non prurigineuses violines apparues en haut de dos. Lors de son dernier bilan il y a deux mois, le taux de lymphocytes T CD4+ était à 150/mm³. Il reçoit une prophylaxie par Bactrim[®] et une trithérapie anti-VIH mal observée. Vous constatez des lésions papuleuses violines.

- 1- Quel est votre diagnostic clinique ? Quel est le virus en cause ?**
 - 2- Quelles cellules ce virus infecte-t-il ?**
 - 3- Quelles autres pathologies sont induites par ce virus ?**
- Le patient reçoit une chimiothérapie pendant plusieurs semaines.
- 4- En plus de la régression clinique des lésions, quel examen virologique aide à suivre l'évolution de la maladie ?**
 - 5- Quel autre virus de la famille des *Herpesviridae* induit des proliférations lymphocytaires B malignes?**

Cas clinique N°1

Une femme de 29 ans, deuxième pare, enceinte de 10 semaines d'aménorrhée présente un rash maculaire et un fébricule (37,9°C). Le fils de la voisine a eu la rubéole quelques semaines auparavant.

- 1- Quelles sont les étiologies d'une éruption maculo-papuleuse ?
- 2- Quels sont les risques de la rubéole congénitale pour l'embryon et le fœtus?
- 3- Quels sont les examens à prescrire chez cette patiente pour confirmer le diagnostic? Quels résultats attendez-vous en cas de diagnostic positif ?
- 4- Quelle mesure simple et efficace permet de prévenir la rubéole congénitale?

Cas clinique N°2

Femme ayant déjà eu 4 enfants. Lors de plusieurs de ces grossesses, la recherche d'anticorps de la rubéole avait été négative. En début d'une 5e grossesse, elle présente une éruption maculeuse peu caractéristique au niveau du visage. Trois semaines plus tard, dosage des anticorps IgG anti-rubéole dans un premier prélèvement de sérum. Le laboratoire trouve 300 UI/mL (en ELISA), et demande un deuxième sérum deux semaines plus tard. L'examen en parallèle de ces deux sérums trouve un titre stable à 300 UI/mL, ce que le laboratoire interprète comme la preuve d'une "infection ancienne". L'enfant naît avec une rubéole congénitale.

- 1- Trouvez les trois erreurs.

Cas clinique N°3

Mme H. 27 ans, première visite de suivi de grossesse (8 SA). Interrogatoire : ATCD d'herpès génital chez son mari et chez elle (1 à 2 récurrences par an). Examen clinique : normal.

- 1- Que lui proposez-vous comme prise en charge clinique et/ou virologique de sa maladie herpétique en cours de grossesse ?

Lors d'une consultation ultérieure (20 SA), Mme H. vous décrit une gêne douloureuse au niveau génital, et vous observez 2 discrètes érosions sur les petites lèvres.

- 2- Quelle est la conduite à tenir ?

A 36 SA, elle arrive aux urgences avec des contractions douloureuses apparues il y a 2 heures, et son col est dilaté (2 cm). Elle n'a pas pris d'antiviraux depuis sa précédente poussée (20 SA).

- 3- Comment prendre en charge son accouchement vis-à-vis du risque herpétique néonatal ?

Cas clinique N°4

Mme J. 25 ans consulte pour un premier épisode d'ulcérations génitales, avec des lésions vulvaires inflammatoires très étendues, une dysurie et une asthénie. A l'examen clinique vous trouvez une adénopathie inguinale.

- 1- Quelle est votre première hypothèse diagnostique ? Quelle est votre attitude ?

Quelques jours plus tard, alors que la culture virale est revenue positive à HSV-2, la patiente revient pour un retard de règles. Enceinte de 7 SA, elle est très inquiète pour le risque de transmission au fœtus.

- 2- Quels sont les risques en fonction du stade de la grossesse ?

3- Quelle est la conduite à tenir pour prévenir l'herpes néonatal en cas de lésions récurrentes cliniques chez une femme enceinte à terme et chez l'enfant à la naissance ?

Cas clinique N°5

Femme de 29 ans, 2e pare, enceinte à 10 semaines d'aménorrhée,

Prescription à titre systématique d'une sérologie CMV. Résultat : IgG anti-CMV = positif

1- Comment interprétez-vous ce résultat ? Que faites-vous ?

Vous demandez les IgM CMV.

2- Qu'en attendez-vous ?

IgM anti-CMV : résultat positif. Dans 90% des cas, les IgM anti-CMV ne correspondent pas à une primo-infection.

3- Que faites-vous ?

L'avidité des IgG anti-CMV est faible.

4- Comment interprétez-vous ce résultat ? Que faites-vous ?

Accouchement et état du nouveau-né à la naissance sans particularités

5- Que faites-vous ?

Cas clinique N°5bis

Femme de 29 ans, 2e pare, enceinte à 10 semaines d'aménorrhée,

Prescription à titre systématique d'une sérologie CMV. Résultat : IgG anti-CMV = négatif

1- Comment interprétez-vous ce résultat ?

2- Que faites-vous ?

Cas clinique N°6

Mme X enceinte de 36 semaines d'aménorrhée vous signale que son fils âgé de 4 ans a déclaré la varicelle depuis la veille.

1- Quels sont les risques pour Mme X ?

2- Que faites-vous ?

La patiente vous répond : « Je ne sais pas ».

3- Que faites-vous ?

3- Quels sont les risques pour l'enfant en cas de varicelle péri-natale ?

4- Quelle mesure de prévention existe contre le VZV ?

Cas clinique N°7

Mme F. 35 ans, 2è pare vient en consultation à 25 SA pour une échographie systématique. Elle ne présente aucun signe clinique, mais l'échographie révèle un tableau d'anasarque foeto-placentaire avec ascite.

1- Quelle est l'étiologie virale la plus probable ?

2- Comment fait-on le diagnostic de primo-infection par ce virus ?

3- En cas de primo-infection maternelle par le virus B19, quels sont les risques pour le fœtus ?

Les résultats de sérologie B19 pour cette patiente sont : IgG = positif, IgM = négatif.

4- Le virus B19 peut-il être responsable du tableau d'anasarque ?

5- Que faites-vous ?

Cas clinique N°1



M. S. 64 ans

Asthénie depuis 15j.

Nausées depuis 3j.

Fébricule 38°C depuis 3j.

ALAT : 7880 (20-32)

ASAT : 3870 (16-35)

GGT : 133 (11-49)

P. Al. : 168 (40-120)

Bili. T. : 346 mmol/L (2-17)

Bili. Conj. : 290 mmol/L

TP : 58%

F. V : 48%

TCA : 44,6/34,9

1- Conclusions ? Examens complémentaires ?

IgM anti-HAV : Positif

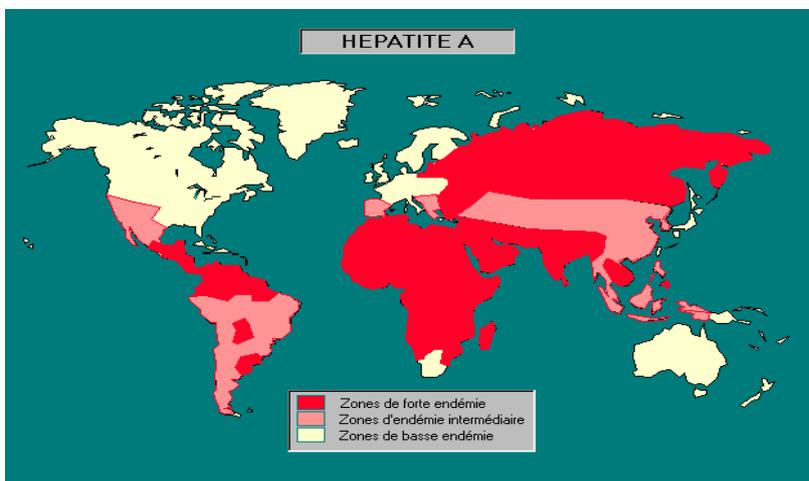
Ag HBs : Négatif

IgM anti-HBc : Négatif

Ac anti-VHC : Négatif

2- Conduite à tenir et examens complémentaires ?

L'algorithme de prise en charge de ce patient sera défini pendant l'ED.



Cas clinique N°2

Mme D. 19 ans

Originaire du Mali (1999)

Douleur hypochondre droit

Cytolyse

ALAT : 1228 (20-32)

ASAT : 1029 (16-35)

GGT : 43 (11-49)

Bili. T. : 20 mmol/L (2-17)

Bili. Conj. : 7 mmol/L

TP : 90%

Plaq. : 250 giga/L (150-400)

NFS : normale

1- Bilan virologique ?

Cas clinique N°3

Mme J. 35 ans

Asthénie persistante

Origine asiatique

ALAT : 65 (20-32)

ASAT : 45 (16-35)

GGT : 22 (11-49)

P. Al. : 50 (40-120)

Bili. T. : 5 mmol/L (2-17)

TP : 100%

TCA : 35/34,9

1- Bilan virologique ?

L'évolution virologique de cette patiente sera précisée avec les étudiants pendant l'ED.

L'instauration d'un traitement antiviral et son suivi seront également discutés pendant l'ED.

Cas clinique N°4

Mme G. 25 ans

Origine africaine, enceinte (26 SA)

ALAT : 25 (20-32)

ASAT : 30 (16-35)

GGT : 35 (11-49)

TP : 89 %

Plaq. : 150 giga/L (150-400)

NFS : normale

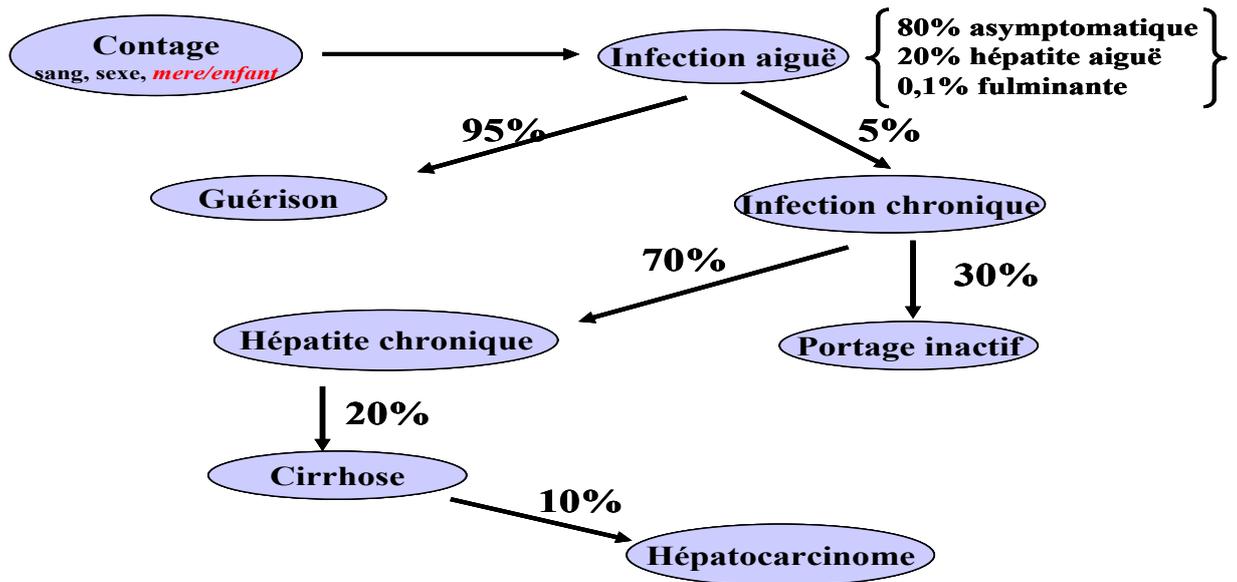
Ag HBs : Positif

1- Conclusions ?

2- Examens complémentaires ?

3- Mesures à prendre à l'accouchement ?

Histoire naturelle de l'infection virale B



Cas clinique N°5

M. J. 22 ans

Etudiant donnant son sang

ALAT : 20 (20-32)

ASAT : 17 (16-35)

Ag HBs : Négatif

Ac anti-HBs : 750 mUI/mL

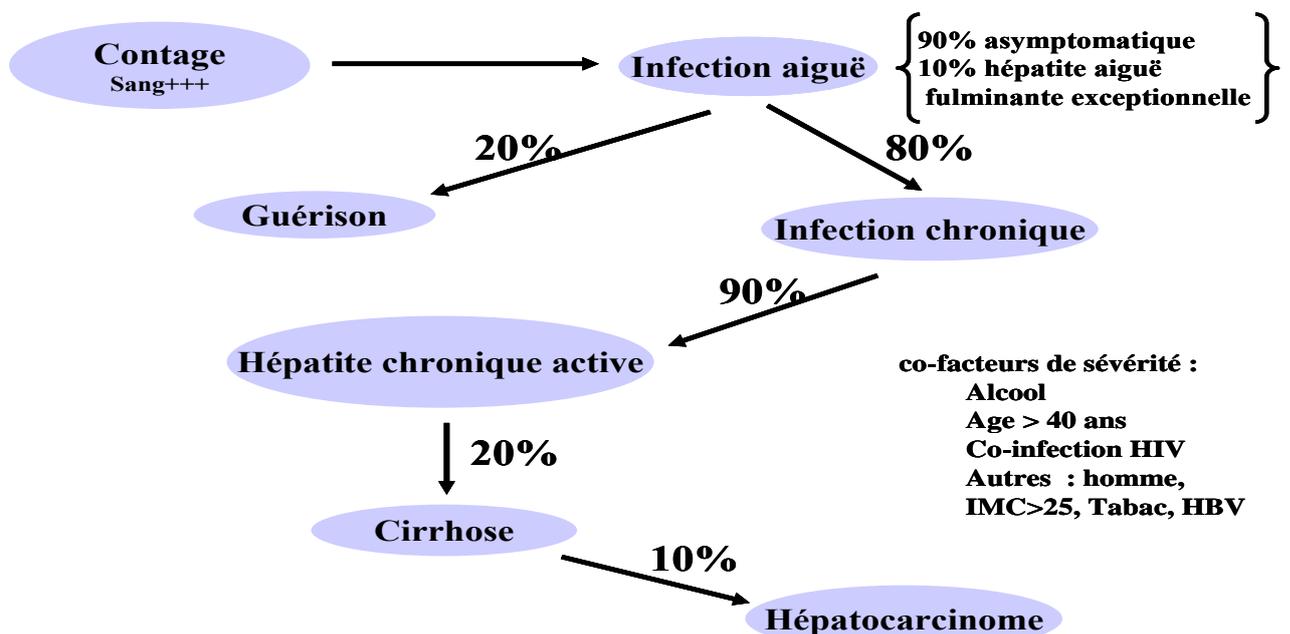
Ac anti-HBc : Négatif

Ac anti-VHC : Positif

1- Conclusions ?

2- Examens complémentaires ?

Histoire naturelle de l'infection virale C



Cas clinique N°6

M. C. 65 ans

Albumine : 34 g/L (37-46)

Glucose : 6,6 mmol/L (3,9-5,8)

Hb : 13,8 g/dl (13-17)

Plaq. : 61 giga/L (150-400)

NFS : normale

ALAT : 87 (20-32)

ASAT : 86 (16-35)

GGT : 195 (11-49)

P. Al. : 62 (40-120)

Bili. T. : 12 mmol/L (2-17)

TP : 80%

F. V : 85%

TCA : 37,9/34,1

1- Diagnostic probable ?

2- Examens complémentaires ?

Le traitement éventuel sera également discuté pendant l'ED.

Cas clinique N°7

Melle. D. 24 ans

Externe

Piqûre lors d'un examen radiologique (produit contraste)

Port d'une paire de gants

1- Que faire ?

Patient source

Mme J. 50 ans

Ag HBs : Négatif

Ac anti-HIV : Négatif

Ac anti-VHC : Positif

2- Conclusions ?

3- Examens complémentaires ?

4- Diagnostic probable ?

5- Examens complémentaires ?

Le traitement éventuel sera également discuté pendant l'ED.

Deux thèmes sont abordés :

- Diagnostic de l'infection à VIH
- Suivi virologique au cours de l'infection à VIH

Trois situations diagnostiques

- Au moment du risque (accident d'exposition professionnelle ou sexuelle)
- Au moment de la primo-infection
- Pendant la phase chronique asymptomatique ou au stade SIDA, en dehors d'une date de contamination connue

Cas clinique N°1

Suite à une rupture de préservatif, un homme de 30 ans vient consulter aux urgences, pour savoir s'il est déjà infecté.

- 1) **Que répondez-vous à cette question ?**
- 2) **Quels sont les éléments qui interviennent dans votre décision thérapeutique ?**
- 3) **Quels sont les examens que vous lui prescrivez immédiatement et à distance ?**

Au bout d'un mois, les examens prescrits sont négatifs. Pouvez-vous éliminer le risque d'infection ?

- 4) **Quel est le délai de la séroconversion à partir de la date de contamination ?**
- 5) **Quelles sont les précautions que cette personne doit prendre ?**

Cas clinique N°2

Un de vos collègues clinicien réanimateur se pique profondément avec une aiguille de fort calibre lors d'un acte sur un jeune homme hospitalisé en urgence pour une altération de l'état général associée à un syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë.

- 1) **Quelle est la conduite à tenir vis-à-vis du patient et du réanimateur ?**

Le résultat de la sérologie VIH du patient source est positif. Le reste du bilan d'AES est négatif

- 2) **Quelle prise en charge doit être instaurée chez le réanimateur?**
- 3) **Quel sera le suivi biologique effectué chez le réanimateur?**
- 4) **Quel bilan biologique doit être réalisé chez le patient source dont on vient de découvrir la séropositivité ?**

Cas clinique N°3

M. X. 25 ans présente une éruption maculo-papuleuse avec un syndrome grippal associé à une angine. Il rapporte des rapports homosexuels non protégés récents (il y a environ 3 semaines).

- 1) **Quel examen virologique prescrivez-vous?**
- 2) **Quelles sont les hypothèses diagnostiques?**
- 3) **Quels examens virologiques complémentaires prescrivez-vous?**

Les résultats biologiques montrent : un dépistage VIH1/2 par test combiné Ag/AC positif ; Western blot: négatif ; charge virale VIH-1 (PCR) à 300 000 copies/ml

- 4) **Qu'en concluez-vous ?**
- 5) **Quelle attitude thérapeutique adoptez-vous?**

Les nouveaux résultats biologiques montrent : un dépistage VIH1/2 positif avec un Western blot VIH-1 positif. La charge virale est à 10 000 copies/ml et le taux de lymphocytes T CD4+ à 350/mm³.

6) Quel sera le suivi biologique de l'infection à VIH?

Cas clinique N°4

M. F. 40 ans, ATCD de toxicomanie par voie intra-veineuse, vient consulter au CDAG.

- 1) **Quels examens virologiques prescrivez-vous?**
- 2) **Au vu de ces premiers résultats (dépistage VIH positif), quels examens virologiques complémentaires prescrivez-vous?**
- 3) **Conclusion?**
- 4) **Quels autres examens allez-vous prescrire pour la prise en charge thérapeutique et le suivi du patient?**

Cas clinique N°5

Un jeune homme de 27 ans et sa fiancée envisagent des rapports sexuels stables sans préservatif. Auparavant, le jeune homme juge bon de faire un dépistage de l'infection à VIH.

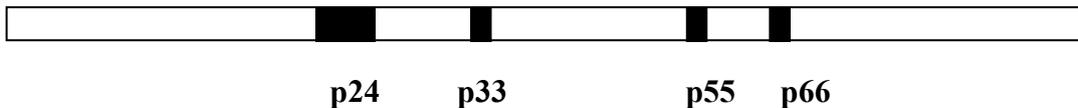
- 1) **Son test de dépistage VIH1/2 Ag/Ac est positif. Que dire ? Que faire ?**
- 2) **Son test de dépistage VIH1/2 Ag/Ac est négatif. Que dire ? Que faire ?**

Cas clinique N°6

Un patient africain originaire de Côte d'Ivoire est hospitalisé pour une tuberculose. Un dépistage de l'infection à VIH est demandé.

Les résultats sont les suivants :

- Le test de dépistage VIH1/2 Ag/Ac : Positif (Densité optique > 2 pour une valeur seuil à 0,125)
- Western blot VIH-1 :



1) **Quelle est votre interprétation?**

Une mesure de la charge virale a été effectuée et donne le résultat suivant : charge virale indétectable (< 20 copies/ml).

- 2) **Ce résultat modifie-t-il votre interprétation précédente ?**
- 3) **Quel examen devez-vous demander pour affirmer le diagnostic ?**

Cas clinique N°7

Mme D. 28 ans d'origine ivoirienne est enceinte de 12 semaines d'aménorrhée. Elle consulte à la maternité pour une prise en charge de sa grossesse.

Le bilan sérologique est le suivant:

- Sérologie Rubéole positive
- Sérologie Toxoplasmose positive
- Sérologie Syphilis négative
- Ag HBs négatif
- Sérologie VHC négative (ELISA négatif)
- Sérologie VIH positive (ELISA positif)

- 1) **Quels examens complémentaires prescrivez-vous?**
- 2) **Quelle est votre attitude pour la prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant :**
 - **Vis-à-vis de la femme enceinte ?**
 - **Vis-à-vis de l'enfant ?**
- 3) **Pour rechercher une infection à VIH chez cet enfant, quels examens faut-il prescrire et à quelles dates ?**
- 4) **Que recommandez-vous pour l'allaitement de l'enfant ?**

Cas clinique N°8

Mademoiselle P, 32 ans, a découvert sa séropositivité VIH, il y a quatre ans. Jusqu'à présent, elle refusait tout traitement antirétroviral puisqu'elle n'était pas « malade ». La charge virale de la patiente était stable aux alentours de 10 000 copies/ml pendant ces 4 dernières années. Mais, elle est à 50 000 copies/ml au dernier bilan. Le taux de lymphocytes T CD4+ circulants est progressivement passé de 800 à 550/mm³.

Son médecin parvient à la convaincre et démarre un traitement antirétroviral: TDF+FTC+DRV/r. Sous ce traitement, la charge virale est indétectable (<20 copies/ml) et le taux de lymphocytes T CD4+ remonte.

Quelques mois plus tard, la charge virale redevient détectable à 50 000 copies/ml, et le taux de lymphocytes T CD4+ circulants rebaisse de nouveau.

- 1) **Que se passe-t-il ? Comment le confirmer?**
- 2) **Quels examens sont à envisager ?**
- 3) **Pour quelles raisons associe-t-on plusieurs antirétroviraux ?**
- 4) **Quelles sont les limites du traitement antirétroviral, en général et plus précisément dans cette observation ?**

ENSEIGNEMENTS VIROLOGIE DFGSM3 2016-2017
(voir par ailleurs la liste précise des dates des différents cours et ED)

Cours magistraux	
1	Structure et classification des virus Multiplication des virus et cibles de la chimiothérapie antivirale
2	Physiopathologie des infections virales et diagnostic virologique
3	Grippe et autres virus respiratoires (I)
4	Grippe et autres virus respiratoires (II) - Arbovirus
5	Rubéole, parvovirus B19, papillomavirus
6	Virus des gastroentérites (inclus adénovirus digestifs)
7	Rage, entérovirus
8	<i>Herpesviridae</i> : caractères généraux et physiopathologie <i>Alphaherpesvirinae</i> : HSV, VZV
9	<i>Beta- et Gammaherpesvirinae</i> : CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8
10	Caractères généraux des <i>Retroviridae</i> VIH : structure, multiplication et physiopathologie
11	VIH : épidémiologie, diagnostic, suivi et approche thérapeutique
12	Virus des hépatites virales A, B, C, D et E (I)
13	Virus des hépatites virales A, B, C, D et E (II)
Enseignements dirigés	
1	Herpèsvirus
2	Virus et grossesse
3	Hépatites virales
4	Infection à VIH
5	SIDES Diagnostic syndromique BVP