

Herpesviridae

Licence 3 Pharmacie, FMPO-UCAD

Année Universitaire 2019-2020

Objectifs

A retenir:

- Classification des *Herpesviridae*
- Cycle de multiplication des différentes espèces
- Modes de transmission
- Pathologies associées
- Techniques utilisées pour le diagnostic virologique
- Bases thérapeutiques

Plan

- **Introduction**
- **Généralités sur les Herpesvirus**
- **Type de description**
 - **Herpes Simplex virus type 1 et type 2**

Introduction

- **Définition :**

- L'**infection herpétique** est une maladie virale chronique
- **Agent: virus à ADN enveloppés, famille des *Herpesviridae***
- **Famille caractérisée par Latence et les Réactivations**

- **Intérêts**

Sur le plan fondamental : Modèle d'étude de la latence

Médical : Encéphalite Herpétique

Infection néonatales (redoutables)

Thérapeutique : Succès de l'Acyclovir

Herpesviridae : I Généralités

- *Herpesviridae* = famille de virus très répandus dans toutes les espèces animales
 - >100 espèces dont 9 d'intérêt médical :
 - 8 Herpesvirus humains, strictement humains
 - Virus B du singe = Herpesvirus simiae

Herpesvirus : Généralités

- **Herpesvirus humains**

- Huit types => cause de maladies chez les humains : en anglais, « human herpesvirus » (HHV) :

- HHV-1 = HSV-1 ou herpes simplex virus 1, le virus Herpes simplex 1 — VHS-1

- provoque l'herpès buccal

- HHV-2 = HSV-2 ou herpes simplex virus 2, le virus Herpes simplex 2 — VHS-2

- provoque l'herpès génital

- HHV-3 = VZV ou varicella zoster virus, le virus varicelle-zona)

- provoque la varicelle et le zona

Herpesvirus : Généralités

- Herpesvirus humains

- *HHV-4 = EBV ou Epstein-Barr virus* ou virus d'Epstein-Barr
ou *Lymphocryptovirus*

- provoque la mononucléose infectieuse, le lymphome de Burkitt
et le *carcinome nasopharyngé*

- *HHV-5 = CMV ou Cytomegalovirus*

- provoque un syndrome mononucléosique, la *rétinite*

Herpesvirus : Généralités

- Herpesvirus humains

- **HHV-6 = Human Herpes virus type 6** ou *Roseolovirus*

- provoque la roséole (roséole infantile ou exanthème subit)

- **HHV-7 = Human Herpes virus type 6** très proche de *HHV-6* ;

- provoque les mêmes symptômes

- **HHV-8 = KSHV** ou *Kaposi's sarcoma-associated*

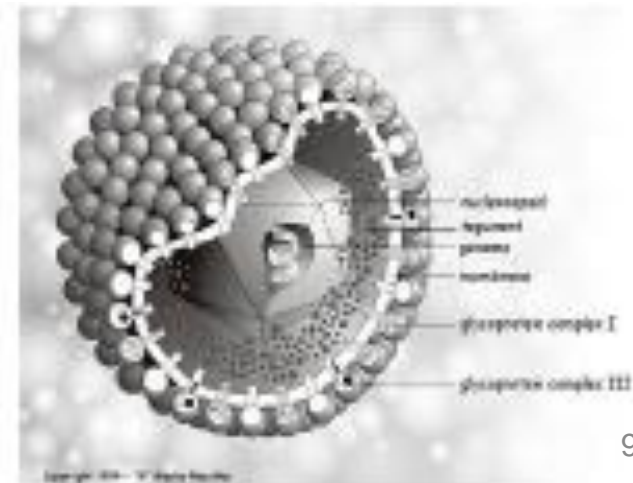
herpesvirus herpèsvirus associé au *sarcome de Kaposi*),

Rhadinovirus

- provoque un lymphome

Herpesviridae : Généralités

- Appartenance à la famille *Herpesviridae* :
 - génome = **ADN bicaténaire linéaire** de très grande taille
 - capsid protéique à **symétrie cubique**
 - **enveloppe lipidique** dérivée de la membrane cellulaire



Herpesviridae : Généralités

- **Virus enveloppés => Fragilité Herpesvirus**
 - ➔ **mode de transmission**
 - par contacts étroits et directs entre individus infectés et susceptibles (lésions cutanées ou muqueuses, salive, rapports sexuels)
 - transfusions sanguines et greffes d'organes (EBV, CMV, HHV6, HHV8)
 - De la mère enfant pendant grossesse (CMV, VZV, voire EBV), à l'accouchement, (HSV), maternage (CMV)
 - **Fréquence excrétions asymptomatiques ➔ très grande diffusion**

Herpesviridae : Classification

- Classés en **3 sous-familles** selon leur critères

biologiques:

- Durée du Cycle de réplication cellulaire in « vitro »
- Type de cellules sensibles (Tropisme)
- Spectre d' hôte du virus

Herpesviridae : Classification

- *Alpha-herpesvirinae*

- Cycle de réplication court (24 - 48h)

- Type de cellules sensibles (Large)

Appartiennent à cette sous famille :

Herpes Simplex Virus (HSV1 et HSV2)

Varicelle Zona Virus (VZV)

Herpesviridae : Classification

- *Bétaherpesvirinae*
 - Cycle de réplication long > 48H
 - Cellules sensibles restreintes
 - Spécificité d' hôte étroite *in « vivo »*

Virus sous famille : CytoMegalovirus (CMV)

Human Herpes Virus (HHV-6, HHV-7)

Herpesviridae : Classification

- *Gammaherpesvirinae*

- Cycle de réplication long

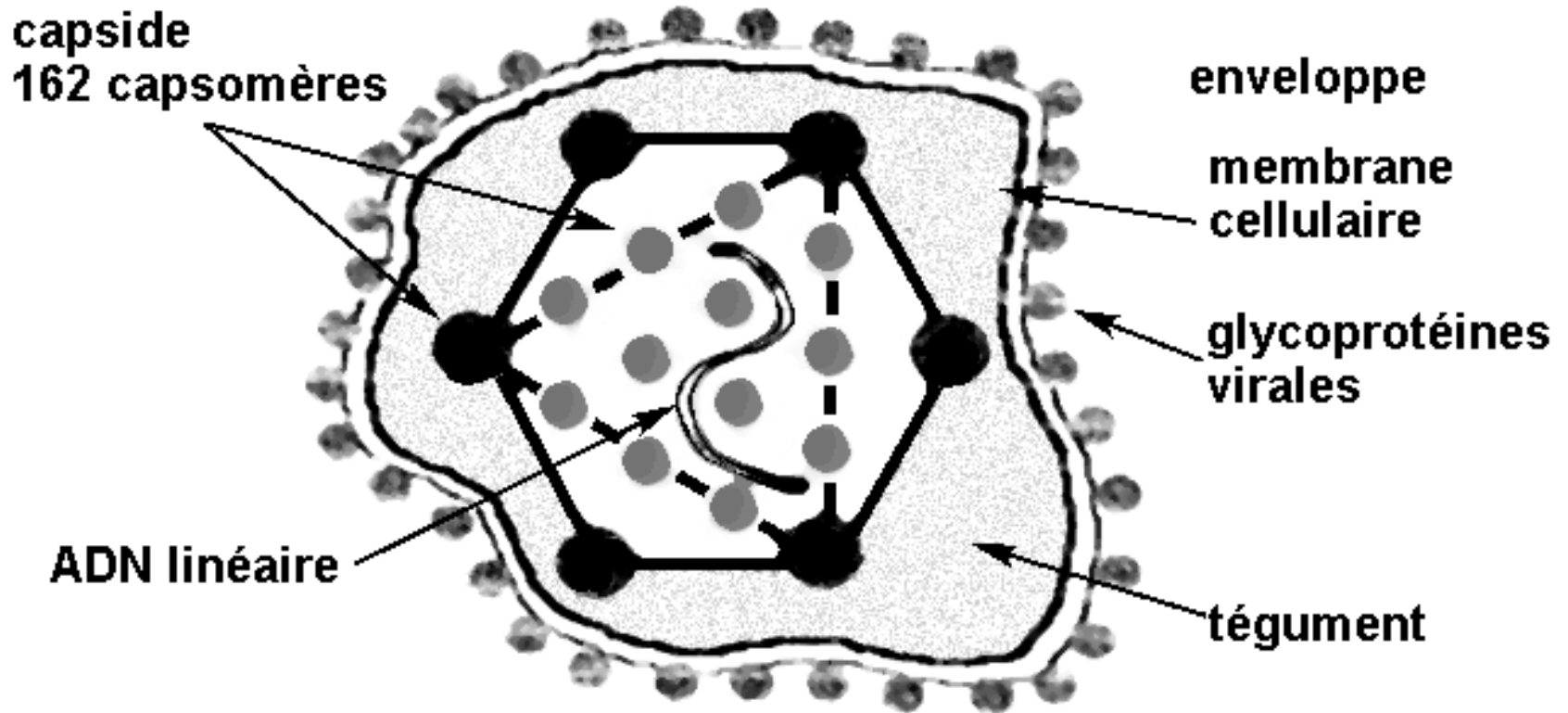
- Cellules sensibles : Lymphocytes stricts *in vitro* »

- *In vivo* » d'autres cellules peuvent être infectées

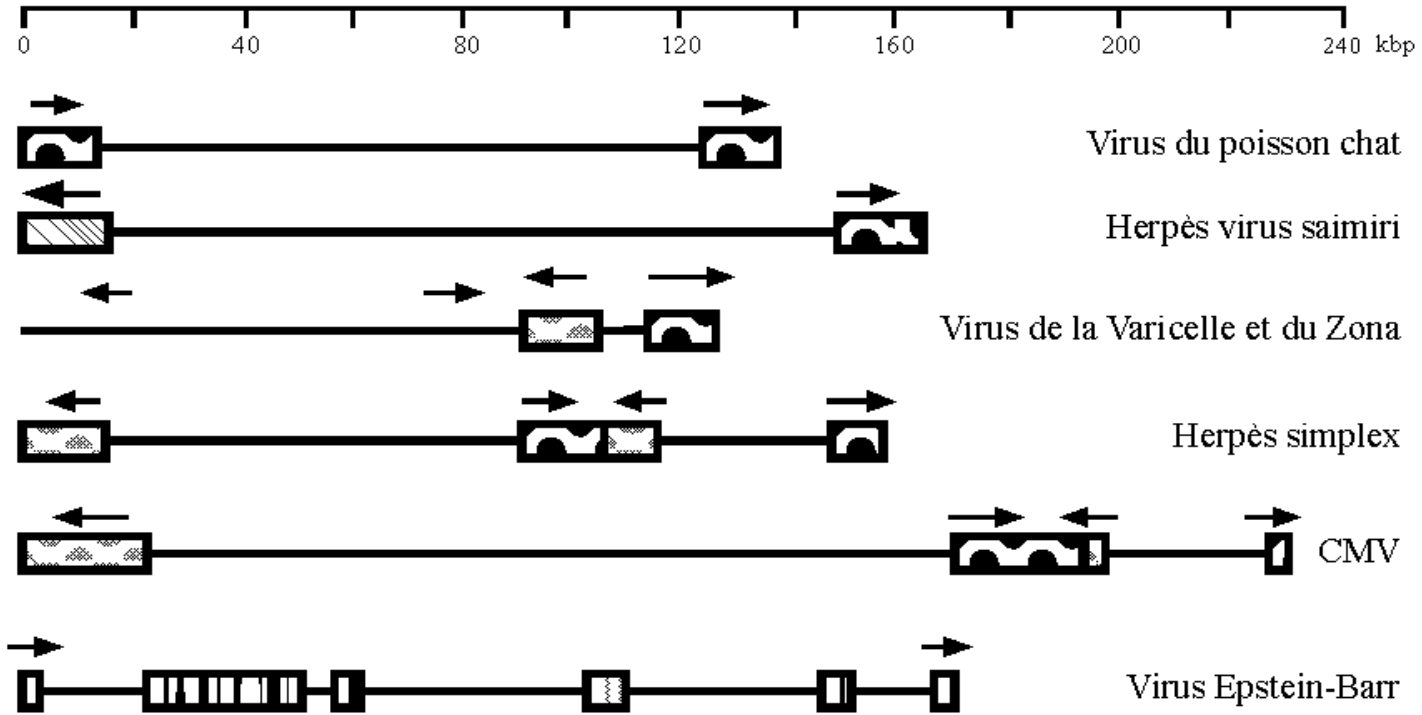
- Spectre d'hôte étroit

Virus sous famille : Epstein Barr Virus (EBV) et HHV-8

Herpesviridae : Structure



Herpesviridae : Structure



Taille varie entre 120-200 pb

Herpesviridae : Caractères du virus

- *Le génome viral*

- Code pour 70 à 200 protéines

- Caractéristiques communes

- \approx 40 gènes homologues en 7 domaines conservés

- gènes des protéines de capsides,

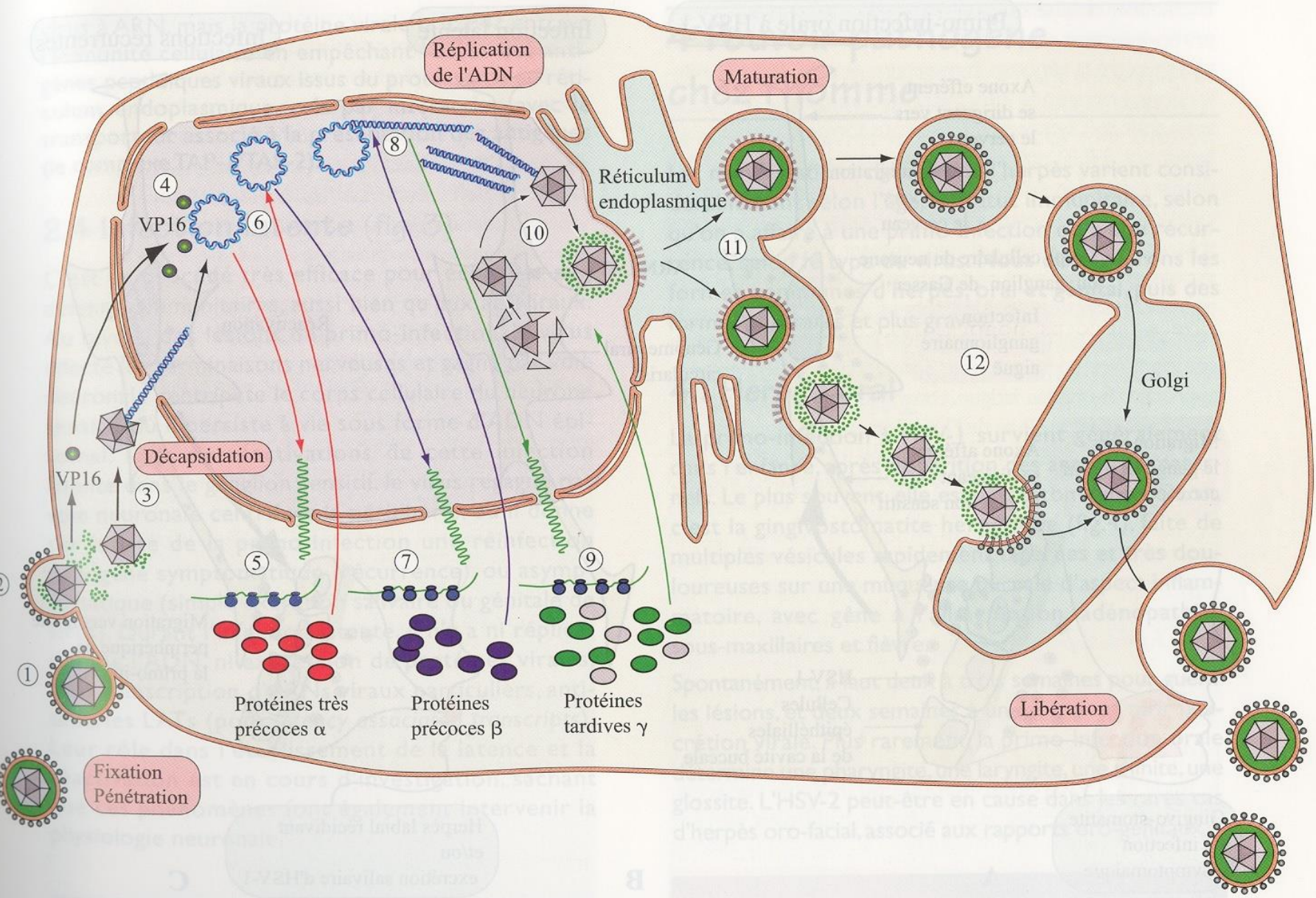
- gènes de réplication ADN,

- protéines régulatrices

- gènes des glycoprotéines d'enveloppe,

- gènes des protéines du tégment

- Génomes riches en promoteurs, peu de régions non codantes



Herpesviridae : Multiplication

Pénétration

- Première étape du cycle infectieux = **fixation du virus à la cellule cible**
 - 1 ou + glycoprotéines de l'enveloppe et un ou plusieurs récepteurs cellulaires
 - Spécificité de liaison du virus à la cellule = premier facteur déterminant le tropisme cellulaire
- **Fusion des deux membranes (cellulaire et virale)**
- **Libération nucléocapside et dégradation par les enzymes cellulaires**
- **Génome viral pénètre dans le noyau cellulaire, avec certaines protéines du tégument.**

Herpesviridae : Multiplication

Transcription-Replication-Traduction

- **Transcription du génome viral** par l'ARN polymérase cellulaire en trois phases
 - très précoce => protéine alpha (régulatrices)
 - Précoce => protéines bêta (enzymes de réplication : ADN pol virale et Thymidine Kinase virale)
 - Tardive => protéines tardives (capside, téguments....)
- mARN transcrits **migrent dans le cytoplasme** où ils sont traduits en protéines
- Protéines traduites **migrent vers le noyau** où elles régulent les phases de transcription ultérieures
- Réplication ADN viral par **enzymes codées par le génome viral**

Herpesviridae : Multiplication

Assemblage-Libération

- **Auto-assemblage dans le noyau**
 - Protéines de capsid s'autoassemblent et l'ADN viral néosynthétisé pénètre dans ces capsides
- **Libération par bourgeonnement**
 - à travers membranes nucléaire et cytoplasmique à la surface desquelles sont insérées les glycoprotéines
 - Passage via appareil de golgi et réticulum endoplasmique

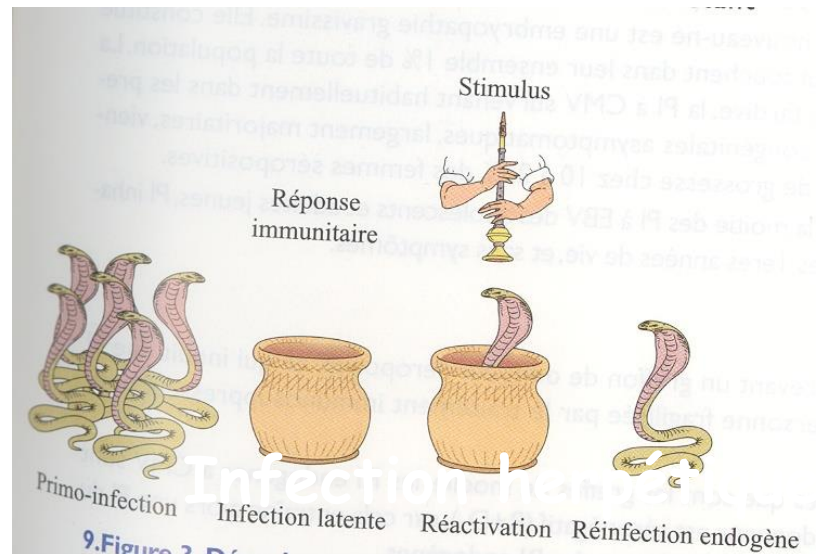
Herpesviridae : physiopathologie

- ***Virus ubiquitaires*** et responsables d'infections très fréquentes
- **Propriété biologique remarquable = latence**
 - Infection primaire
 - Information génétique virale persiste à vie dans l'organisme
 - Information à nouveau exprimée dans sa totalité (stimulus)
 - ➔ nouvelles phases de production virale (réactivations) souvent asymptomatiques ou d'expression limitée (immunité cellulaire) ;
 - graves si sujets immunodéprimés

Herpesviridae : physiopathologie

- Latence virale

- Infection latente à vie = palliatif fragilité des Herpesvirus
➔ maintien dans populations
- Réactivations ➔ réinfections endogènes ➔ excrétions intermittentes du virus
- essentielle au cycle infectieux viral car échappement virus à la réponse immunitaire et aux traitements anti-viraux



Herpesviridae : physiopathologie

Virus	Sites cellulaires de la latence
HSV	Corps cellulaire neurones gg sensitifs gg de Gasser (HSV-1) gg sacrés (HSV-2)
VZV	Neurones et cellules gliales satellites des gg sensitifs rachidiens et des paires crâniennes
CMV	Cellules CD34 de la moelle + monocytes macrophages + cellules endothéliales

Herpesviridae : physiopathologie

Virus	Sites cellulaires de la latence
EBV	Lymphocytes B mémoires
HHV6	Monocytes-macrophages, cellules épithéliales
HHV7	Cellules mononuclées sang périphérique + cellules épithéliales
HHV8	Lymphocytes B