

HERPÈSVIRUS ET HERPÈSVIROSES HUMAINES

HERPESVIRUS AND HUMAN HERPESVIRUS INFECTIONS

Par Henri AGUT¹

(Communication présentée le 3 novembre 2011)

RÉSUMÉ

Les herpèsvirus sont des virus largement répandus dans la biosphère et infectant un très grand nombre d'espèces animales différentes. Ils appartiennent tous à l'ordre des *Herpesvirales* et aux trois familles *Herpesviridae*, *Alloherpesviridae*, et *Malacoherpesviridae*. Ils partagent de nombreuses propriétés communes : une structure de virus à ADN enveloppé de grande taille, une capacité à persister indéfiniment de façon silencieuse chez leur hôte après la primo-infection et à se réactiver ensuite pour donner à nouveau une infection lytique, l'établissement d'un équilibre vis-à-vis des mécanismes de défense de l'hôte, et la gravité des symptômes quand ces défenses sont amoindries. Les huit herpèsvirus humains sont les virus herpes simplex de type 1 et 2 (HSV-1, HSV-2), le virus de la varicelle et du zona (VZV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV) et les herpèsvirus humains HHV-6, -7 et -8, ce dernier étant encore appelé herpèsvirus associé à la maladie de Kaposi (KSHV). Le tropisme cellulaire, qu'il s'agisse de la multiplication active ou de l'état de latence, varie selon l'espèce virale et détermine en partie le pouvoir pathogène de ces virus qui ont un comportement opportuniste. Le diagnostic des infections aiguës repose actuellement essentiellement sur la PCR, en particulier les techniques en temps réel permettant une quantification virale. La prévention des infections humaines par la vaccination se limite au VZV. La chimiothérapie antivirale, fondée sur des inhibiteurs de l'ADN polymérase des herpèsvirus, permet de traiter les infections aiguës mais elle n'est pas efficace sur l'infection latente ou en cas de résistance consécutive à la sélection de mutations du génome viral.

Mots-clés : herpèsvirus, ADN, latence, infection opportuniste, PCR, chimiothérapie antivirale.

SUMMARY

Herpesviruses are widespread throughout the biosphere and infect a wide variety of different animal species. They all belong to the order Herpesvirales and the three families Herpesviridae, Alloherpesviridae, and Malacoherpesviridae. They share numerous properties: an enveloped large DNA structure, an ability to persist indefinitely as a silent infection in the host after primary infection and to reactivate and produce again a lytic infection, an ability to maintain a balance with the host defences, and the development of serious symptoms when these defences weaken. The eight human herpesviruses are herpes simplex viruses type 1 and 2 (HSV-1, HSV-2), varicella-zoster virus (VZV), human cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), and human herpesviruses (HHV) 6, 7, and 8 (-6, HHV-7, HHV-8), the last one being also known as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). Cell tropism, either during active infection or latency, differs according to each virus species and partly determines the pathogenicity of herpesviruses which behave as opportunistic agents. The diagnosis of acute infections is mainly based on PCR, and particularly real-time to quantify the viral load. Preventive vaccines only exist against VZV. Antiviral chemotherapy, based on viral DNA polymerase inhibitors, is efficient against active infections but has no effect against latent infection or in case of drug resistance due to viral DNA mutations.

Key words: herpesvirus, DNA, latency, opportunistic infection, PCR, antiviral chemotherapy.

(1) ER1 DETIV Université Pierre et Marie Curie, Service de Virologie. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
Courriel : henri.agut@psl.aphp.fr

LES HERPÈSVIRUS

Généralités

Les herpesvirus, membres de l'ordre des *Herpesvirales*, constituent un ensemble de virus fascinants (Straus 2005; Davison *et al.* 2009). Ils sont capables d'infecter une très large gamme d'êtres vivants et sont actuellement classés dans trois familles, les *Herpesviridae* regroupant les virus des mammifères, des oiseaux et des reptiles, les *Alloherpesviridae* contenant les virus des poissons et des amphibiens, et les *Malacoherpesviridae* contenant les virus des mollusques. La description, dans les familles, de sous-familles telles que les *Alphaherpesvirinae*, les *Betaherpesvirinae* et les *Gammaherpesvirinae* au sein des *Herpesviridae* et de genres dans les sous-familles tels que les *Simplexvirus* et les *Varicellovirus* au sein des *Alphaherpesvirinae* reflète la diversité des différentes espèces virales connues dont le nombre dépasse largement 200 actuellement. Cette diversité concerne aussi bien la nature de l'hôte et le tropisme cellulaire que l'organisation fonctionnelle du génome viral et l'expression du pouvoir pathogène.

Cependant, un grand nombre de propriétés communes permettent d'affirmer l'unité des herpesvirus (Pellett & Roizman, 2007). Cette unité traduit probablement l'existence d'un virus ancestral infectant les cellules eucaryotes primitives et évoluant pendant plusieurs centaines de millions d'années conjointement avec l'évolution des espèces hôtes, selon un processus dit de cospéciation. Cette hypothèse n'est pas démontrée formellement mais conserve toute son actualité et éclaire de façon pertinente le comportement de ces virus dans la biosphère. L'unité des herpesvirus s'exprime en particulier à travers la communauté de structure des particules virales et de leur génome : gros virus de 150 à 200 nm de diamètre limités par une enveloppe lipidique entourant un ensemble amorphe de protéines, le tégument, et une capsid de symétrie icosaédrique constituée de 162 capsomères ; ADN bicaténaire linéaire long de 120 à 300 kilobases, contenant, en termes d'ordre de grandeur, une centaine de cadres de lecture différents. Les similitudes concernent aussi le cycle lytique viral. Ce cycle inclut séquentiellement l'interaction entre plusieurs types de glycoprotéines de l'enveloppe (le génome code une dizaine d'espèces moléculaires différentes) et plusieurs récepteurs et co-récepteurs cellulaires, la migration de la capsid dans le cytoplasme grâce au réseau de microtubules du cytosquelette, la pénétration du génome viral dans le noyau cellulaire où se déroulent les processus de transcription et de réplication, la morphogénèse virale qui passe par l'encapsulation de l'ADN dans un précurseur capsidique selon un processus assez proche de celui de certains bactériophages à ADN et l'acquisition de l'enveloppe au niveau de structures membranaires endocellulaires. Transcription et réplication font appel à de nombreuses protéines d'information virale : protéines de régulation transactivant les étapes d'aval et rétro-inhibant les étapes d'amont, enzymes participant au métabolisme des nucléotides et à la réplication de l'ADN dont une ADN polymérase spécifique.

Pathogénicité

La similitude des processus physiologiques de l'infection malgré la diversité des écosystèmes où se trouvent les virus et leurs hôtes est elle-aussi frappante. Après la primo-infection, si l'organisme infecté y survit, l'infection persiste indéfiniment sous une forme très restreinte. Ce phénomène illustre le concept de latence virale, notion qui recouvre en fait des processus moléculaires vraisemblablement différents selon les herpesvirus, allant au-delà de la classique persistance épisomale du génome viral dans le noyau cellulaire. Cette latence est le point de départ de réactivations durant lesquelles le virus effectue de nouveau des cycles lytiques dans des cellules permissives. Latence et réactivations se déroulent alors même que l'espèce hôte déploie contre l'infection herpétique toutes les ressources de l'immunité innée et de l'immunité acquise dont elle dispose. Ainsi, l'herpesvirus de l'huître creuse, *Oyster herpesvirus 1* (OsHV-1), paraît se maintenir dans son hôte tout comme le virus herpes simplex de type 1 (HSV-1), responsable de l'herpès labial, persiste chez l'homme, alors même que les systèmes de défense mis en jeu chez les mollusques sont incomparablement moins complexes que chez les mammifères. Il en résulte ainsi deux concepts généraux qui seraient applicables à tous les herpesvirus. Le premier est que le long processus d'évolution par cospéciation a créé un équilibre subtil entre les herpesvirus et leurs hôtes. Cet équilibre permet la survie des deux protagonistes, au prix d'un pouvoir pathogène minimal qu'on pourrait qualifier d'accidentel ou collatéral. Le deuxième, corollaire du premier, prédit que des dysfonctionnements transitoires ou permanents de l'immunité innée et acquise sont de nature à favoriser la survenue et la pathogénicité des infections herpétiques : les herpesvirus sont des pathogènes opportunistes.

Les similitudes dans les processus moléculaires et pathologiques ne signifient pas qu'il existe des homologies étendues sur le plan moléculaire entre tous les herpesvirus. Malgré les similitudes structurales évoquées plus haut, les homologies génétiques entre OsHV-1 et HSV-1 sont extrêmement ténues, au point d'avoir fait longuement discuter l'appartenance de la première espèce virale à l'ensemble des herpesvirus (Davison *et al.* 2005). De même, les protéines EBNA1 et LANA qui exercent des fonctions très comparables pour le maintien de la latence de deux gammaherpesvirus humains, le virus Epstein-Barr (EBV) et l'herpesvirus humain 8 (HHV-8) respectivement, sont très différentes dans leur structure primaire, bien que probablement beaucoup plus proches dans leur structure tridimensionnelle (Hu *et al.* 2002).

Variabilité génétique

Au sein d'une même espèce d'herpesvirus, la variabilité génétique reste cependant limitée, une caractéristique des virus à ADN. Cette stabilité s'observe en particulier pour les gènes codant les enzymes impliquées dans la réplication de l'ADN, alors que les gènes codant les glycoprotéines de l'enveloppe sont en général plus variables (Achour *et al.* 2008; Drew *et al.* 2002). Même limitée, cette variabilité, outre qu'elle permet de féconder

études d'épidémiologie et de phylogénie moléculaires, a un impact notable sur les propriétés phénotypiques des souches virales, en particulier leur tropisme, leur pouvoir pathogène et leur sensibilité aux molécules inhibitrices de la réplication virale (Agut *et al.* 2009; Deback *et al.* 2009).

Épidémiologie

L'épidémiologie de ces virus enveloppés, *a priori* fragiles quand les particules virales sont exposées aux agents inactivateurs du milieu environnant, se fonde sur une transmission de proximité entre sujets infectés et sujets réceptifs, transmission à la fois horizontale et verticale. Cette capacité de transmission est très élevée, expliquant le maintien de ces virus dans leurs écosystèmes à travers les générations. Elle repose moins sur la faible capacité des virions à persister dans le milieu extérieur que sur le réservoir des sujets infectés, chez lesquels la persistance occulte du virus et la possibilité indéfinie de réactivations fournissent une source pérenne de transmission et de nouvelles infections.

Finalement, les herpèsvirus, si l'on exclut l'expression d'un pouvoir pathogène qui fait figure d'exception, sont très adaptés à leurs hôtes spécifiques. Il reste à comprendre si cette relation s'apparente à une symbiose et quel est le bénéfice que l'organisme infecté pourrait tirer d'une infection herpétique. Cette notion serait un encouragement dans certaines voies de recherche visant à faire des herpèsvirus des agents thérapeutiques, par exemple comme agents oncolytiques ou vecteurs de thérapie génique.

HERPÈSVIROSES HUMAINES

Les herpèsvirus humains, leur pathogénicité et leur épidémiologie

Les herpèsvirus humains connus à ce jour sont au nombre de huit : les virus herpes simplex de type 1 et de type 2 (HSV-1, HSV-2) et le virus de la varicelle et du zona (VZV), appartenant à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* ; le cytomegalovirus (CMV), les herpèsvirus humains 6 (HHV-6) et 7 (HHV-7), à la sous-famille des *Betaherpesvirinae* ; le virus Epstein-Barr (EBV) et l'herpèsvirus humain 8 (HHV-8), encore appelé herpèsvirus associé à la maladie de Kaposi (KSHV), tous deux membres de la sous-famille des *Gammapherpesvirinae*. Ces virus présentent les propriétés générales des herpèsvirus et sont spécifiquement humains, même si des modèles animaux expérimentaux existent pour certains d'entre eux, notamment le HSV-1. Ils se distinguent les uns des autres par les propriétés génétiques propres à leurs sous-familles respectives (homologie de leurs séquences nucléotidiques et de l'organisation fonctionnelle de leurs génomes), leur tropisme, leur épidémiologie et leur pouvoir pathogène (**tableau 1**).

Leur efficacité à se répliquer en culture cellulaire au laboratoire est variable et plus faible que celle observée *in vivo*, dans leur hôte naturel, caractérisée par un tropisme cellulaire et tissulaire plus étendu. Ce tropisme concerne, de façon emblématique mais non exclusive, la peau, les muqueuses et le système nerveux pour

Sous-famille	Espèce virale (abréviation, autre nom)	Principales maladies associées		
		Maladies habituelles du sujet immunocompétent	Maladies sévères du sujet immunodéprimé	Maladies spécifiques du nouveau-né et de l'enfant
<i>Alphaherpesvirinae</i>	Herpes simplex virus type 1 (HSV-1, herpèsvirus humain 1)	Gingivostomatite Herpès labial Herpès cutané Kératoconjonctivite	Herpès cutanéomuqueux extensif Atteintes viscérales	Herpès néonatal
	Herpes simplex virus type 2 (HSV-2, herpèsvirus humain 2)	Herpès génital Herpès cutané Méningite	Herpès cutanéomuqueux extensif Atteintes viscérales	Herpès néonatal
	Virus varicelle-zona (VZV, herpèsvirus humain 3)	Varicelle Zona	Varicelle maligne Zona généralisé	Varicelle néonatale grave
<i>Betaherpesvirinae</i>	Cytomegalovirus (CMV, herpèsvirus humain 5)	Fièvre Syndrome mononucléosique Hépatite	Pneumopathie Rétinite Encéphalite Colite	Infection congénitale symptomatique (maladie des inclusions cytomégaliqes)
	Herpèsvirus humain 6 (HHV-6)	Exanthème subit (roséole infantile)	Encéphalite Hépatite	Exanthème subit Infection néonatale sévère ?
	Herpèsvirus humain 7 (HHV-7)	Inconnues à ce jour	Inconnues à ce jour	Inconnues à ce jour
<i>Gammapherpesvirinae</i>	Virus Epstein-Barr (EBV, herpèsvirus humain 4)	Mononucléose infectieuse Hépatite	Syndrome lymphoprolifératif	Inconnues à ce jour
	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8, herpèsvirus associé à la maladie de Kaposi)	Syndrome mononucléosique Syndrome lymphoprolifératif aigu ?	Maladie de Kaposi Lymphome des séreuses Maladie de Castleman	Inconnues à ce jour

Tableau 1 : Les herpèsvirus humains et leurs maladies associées.

COMMUNICATION

HSV-1, HSV-2 et VZV ; les cellules mononucléées sanguines pour CMV, HHV-6 et HHV-7 ; les lymphocytes B pour EBV et HHV-8. Ces sites privilégiés d'infection correspondent non seulement à l'infection active (cycle lytique) mais aussi à l'infection latente, engendrée au moment de la primo-infection, et qui persiste à vie (Straus, 2005). L'intégration chromosomique, phénomène exceptionnel chez les herpesvirus en général, est décrite dans environ 1% des cas d'infection à HHV-6 (Clark *et al.* 2006).

L'épidémiologie est caractérisée par une transmission communautaire, le plus souvent précoce dans la vie, et une prévalence élevée de l'infection dans toutes les populations humaines. On note cependant un gradient décroissant de cette prévalence des régions intertropicales vers les pôles, plus ou moins évident selon les virus considérés. Ainsi, en France, dans la population adulte, les prévalences dépassent 90% pour VZV, EBV, HHV-6, HHV-7, sont approximativement égales à 70% pour HSV-1, 50% pour CMV, 20% pour HSV-2 et sont inférieures à 5% pour HHV-8 ; elles sont toutes notablement plus élevées et ce, à tous les âges de la vie, dans les pays de la zone intertropicale. La transmission sexuelle, plus tardive dans la vie, est aussi fréquemment en cause pour certains d'entre eux : HSV-2, HHV-8, CMV (Straus 2005).

La physiologie de l'infection est typique des herpesvirus avec la classique succession des événements : primo-infection, latence à vie et réactivations. Face à ces événements, l'organisme développe une réponse immunitaire innée puis acquise extrêmement puissante et diversifiée qui participe, à un certain degré, à la genèse des signes cliniques, par exemple au cours de la mononucléose infectieuse où la réaction lymphocytaire CD8-positif contre les antigènes de l'EBV est à l'origine du syndrome mononucléosique observé. Les herpesvirus échappent en partie à l'action de cette réponse immunitaire par un ensemble, lui aussi très diversifié, de stratégies d'évasion, au premier rang desquelles la latence. Il en résulte une « paix armée », en fin de compte solide et stable, au cours de laquelle la très grande majorité des infections herpétiques, qu'il s'agisse de primo-infection ou de réactivation, sont pauci- ou totalement asymptomatiques. Quand l'équilibre est remis en cause, en particulier lors d'une immunodépression temporaire ou prolongée, l'infection virale devient plus fréquente et plus intense, donnant des manifestations cliniques qui, à l'extrême, mettent en jeu le pronostic vital : les herpesvirus sont des pathogènes opportunistes.

Symptômes et diagnostic

Les manifestations cliniques, quand elles sont présentes, sont spécifiques de chaque espèce virale, avec parfois des différences marquées entre primo-infection et récurrence : herpès facial ou génital des HSV-1 et HSV-2 ; varicelle et zona du VZV ; mononucléose infectieuse de l'EBV ; exanthème subit du HHV-6. On peut opposer très schématiquement les maladies liées à une réplication active du virus (HSV, VZV, CMV, HHV-6) à celles liées à l'expression de gènes de latence (EBV,

HHV-8), les deux gammaherpesvirus se différenciant des autres herpesvirus humains par leur pouvoir oncogène (**tableau 1**). Cependant, comme déjà indiqué, le caractère opportuniste est commun à tous ces agents et se révèle en particulier lors des traitements immunosuppresseurs (chimiothérapie anticancéreuse, corticothérapie au long cours, traitement des greffes d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques) ou lors de l'infection due à VIH. On peut ainsi observer, selon le virus en cause et le contexte clinique, un herpès facial ou périnéal extensif, une varicelle maligne, une encéphalite due à CMV ou à HHV-6, un lymphome induit par l'EBV, une maladie de Kaposi. Le fœtus et le nouveau-né sont aussi des cibles de ce pouvoir pathogène : infection congénitale due à CMV, herpès néonatal. La pathogenèse de l'encéphalite herpétique à HSV-1, maladie gravissime mais peu fréquente, n'est pas totalement comprise (Rozenberg *et al.* 2011).

Le diagnostic virologique des herpesviroses humaines a actuellement largement recours au diagnostic direct, en particulier du fait de l'essor récent des techniques très sensibles de détection moléculaire et d'amplification génique que sont la PCR qualitative et la PCR quantitative en temps réel (Deback *et al.* 2007). Ces techniques ont mis au second plan l'isolement viral en culture cellulaire, la microscopie électronique (qui n'a jamais été très utilisée) et la détection d'antigène. Si l'on excepte les études de séroprévalence, la nécessité de connaître une exposition antérieure au virus et certaines situations de primo-infection, le diagnostic indirect (ou sérologique) n'est pas à recommander du fait de nombreuses difficultés d'interprétation : séroprévalence élevée des infections dans la population générale, ambiguïté de la détection des IgM qui ne sont pas ici spécifiques d'une primo-infection, fluctuations de la réponse humorale en situation d'immunodépression.

Traitement

Les herpesvirus humains sont sensibles à l'action de molécules inhibitrices de l'ADN polymérase virale (acyclovir, penciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet), selon des profils différant d'une espèce virale à l'autre. Ces molécules sont devenues les bases de la pharmacopée utilisée contre les formes graves ou hautement récidivantes des infections herpétiques (Agut *et al.* 2009). Les différentes stratégies ciblent les différentes étapes de l'infection herpétique et de l'apparition d'une maladie associée. On distingue ainsi grossièrement les traitements préventifs visant à empêcher l'infection active, anticipés visant à empêcher l'apparition d'une maladie, curatifs ayant pour but de traiter la maladie et les traitements d'entretien destinés à prévenir les rechutes. Chacune de ces stratégies met en jeu un nombre de malades, un coût et un rapport bénéfice/effets secondaires différents. La toxicité de certains traitements est en effet une des limitations des chimiothérapies antiherpétiques actuelles, les autres étant l'absence d'effet sur l'infection latente, l'émergence de la résistance liée à la sélection de mutations du génome viral et le faible nombre de nouvelles molécules en développement.

BIBLIOGRAPHIE

- Achour, A., Malet, I., Le Gal, F., Dehee, A., Gautheret-Dejean, A., Bonnafous, P., Agut, H. 2008. Variability of gB and gH genes of human herpesvirus-6 among clinical specimens. *J Med Virol.* 80(7): 1211-1221.
- Agut, H., Boutolleau, D., Deback, C., Bonnafous, P., Gautheret-Dejean, A. 2009. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals. *Future Microbiol.* 4(9):1111-1123.
- Clark, D. A., Nacheva, E. P., Leong, H. N., Brazma, D., Li, Y. T., Tsao, E. H., Buyck, H. C., Atkinson, C. E., Lawson, H. M., Potter, M. N., Griffiths, P. D. 2006. Transmission of integrated human herpesvirus 6 through stem cell transplantation: implications for laboratory diagnosis. *J Infect Dis.* 193(7):912-916.
- Davison, A. J., Eberle, R., Ehlers, B., Hayward, G. S., McGeoch, D. J., Minson, A. C., Pellett, P. E., Roizman, B., Studdert, M. J., Thiry, E. 2009. The order Herpesvirales. *Arch Virol.* 154(1): 171-177.
- Davison, A. J., Trus, B. L., Cheng, N., Steven, A. C., Watson, M. S., Cunningham, C., Le Deuff, R. M., Renault, T. 2005. A novel class of herpesvirus with bivalve hosts. *J Gen Virol.* 86(Pt 1): 41-53.
- Deback, C., Boutolleau, D., Depienne, C., Luyt, C. E., Bonnafous, P., Gautheret-Dejean, A., Garrigue, I., Agut, H. 2009. Utilization of microsatellite polymorphism for differentiating herpes simplex virus type 1 strains. *J Clin Microbiol.* 47(3): 533-540.
- Deback, C., Fillet, A. M., Dhedin, N., Barrou, B., Varnous, S., Najioullah, F., Bricaire, F., and Agut, H. 2007. Monitoring of human cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients using real-time PCR on whole blood. *J Clin Virol.* 40(3): 173-179.
- Drew, W. L., Chou, S., Miner, R. C., Mohr, B. A., Busch, M. P., van der Horst, C. M., Asmuth, D. M., Kalish, L. A. 2002. Cytomegalovirus glycoprotein B groups in human immunodeficiency virus-infected patients with incident retinitis. *J Infect Dis.* 186(1): 114-117.
- Hu, J., Garber, A. C., Renne, R. 2002. The latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus supports latent DNA replication in dividing cells. *J Virol.* 76(22):11677-11687.
- Pellett, P. E. & Roizman, B. 2007. The family Herpesviridae: a brief introduction. Fifth ed. In *Fields Virology* (ed. D. M. Knipe & P. M. Howley), Vol. 2, pp. 2479-2499. 2 vols. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Rozenberg, F., Deback, C., Agut, H. 2011. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets* 11(3): 235-250.
- Straus, S. E. (2005). Introduction to Herpesviridae. In "Principles and Practice of Infectious Diseases" (G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dolin, Eds.), Vol. 2, pp. 1756-1762. 2 vols. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia.