

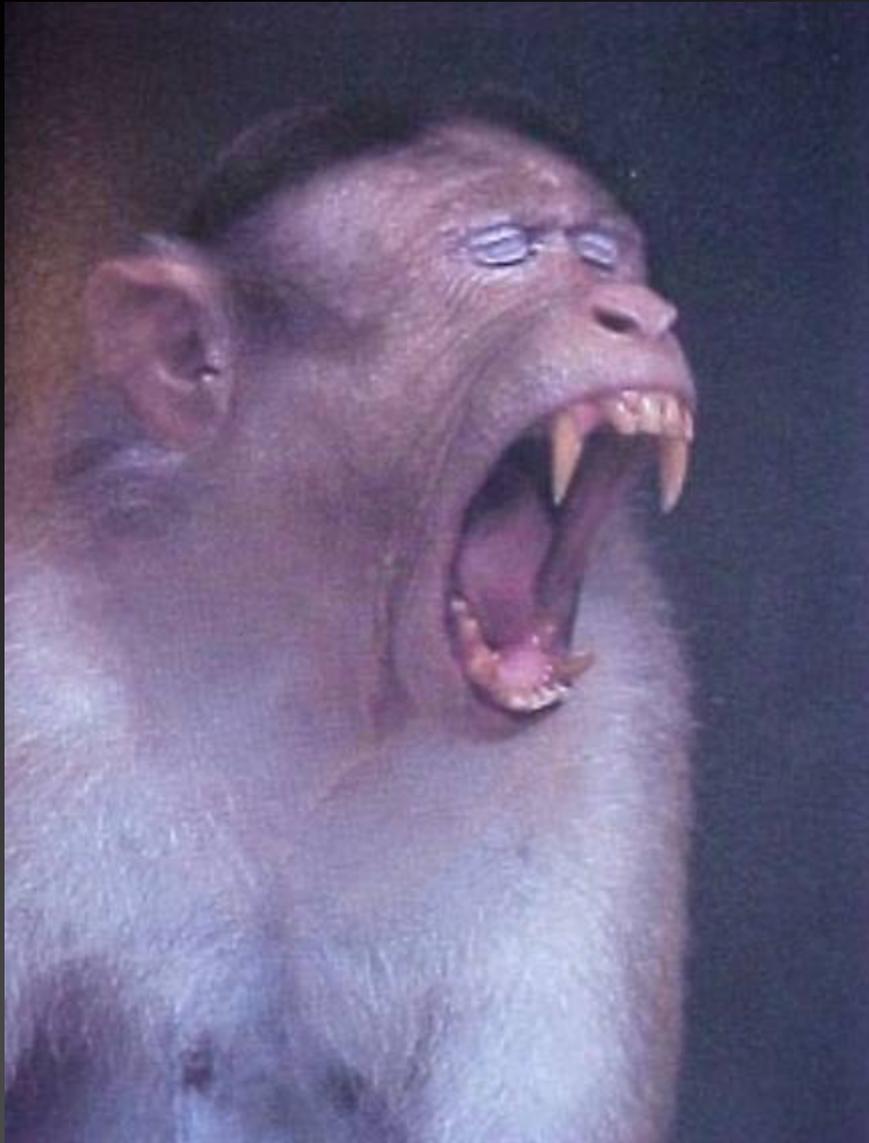
Infections dues au Virus Herpes B Simien chez l'Homme



Dominique Peyramond
GH Lyon Nord Croix Rousse
UFR Lyon Est (UCLB)

Adorable, non ?





Mais, redoutable



Les principaux agents pathogènes des PNH et leur transmission

- Aérienne : TB, grippe, autres agents pneumotropes
- Oro-fécale : salmonelloses et parasitoses digestives
- Cutané : teignes
- Morsures ou projections muqueuses
 - pyogènes classiques : pasteurella, staphylocoques, streptocoques, entérocoques et entérobactéries
 - *Clostridium tetani*
 - Rage
 - VHB
 - Rétrovirus spécifiques
 - Herpes B

Place des PNH dans la chaîne de transmission de pathogènes vers l'homme

- Rôle de réservoir ou d'amplificateur
 - Virus amaril, *Schistosoma mansoni* et *haematobium*, *Brugia malayi*
- Franchissement de la barrière d'espèce puis adaptation et diffusion
 - SIV chimpanzés et mangabeys → VIH 1 et 2
 - STLV chimpanzés → HTLV
- Hôtes accidentels et réceptifs
 - Rage, Monkeypox, Filoviridae (Marburg, Ebola), FHV
- Hôtes réguliers et paucisymptomatiques :
 - Herpes B

Circonstances de la Morsure



- *In natura* : dans l'écosystème naturel des animaux .
➤ tourisme international, écotourisme
- Laboratoires scientifiques, centre de primatologie,
- Jardins zoologiques, parc d'immersions, cirques
- Animal domestique, d'importation clandestine, non contrôlée

Morsures animales : Pathogénie

- Inoculation microbienne directe par les dents (griffes)
- Plaies atteignant :
 - épiderme, derme, TCSC
 - plans musculo-aponévrotiques
 - gaines, tendons, articulations, nerfs, vaisseaux
 - amputation
- Lésions par écrasement et déchirures:
 - attrition tissulaire, nécrose,
 - ischémie favorable à la pullulation microbienne
- Complications infectieuses locale, loco-régionales, systémiques

Morsures animales : Bactériologie

■ Bactéries

- flore de la cavité buccale ou tellurique
- très grand nombre d 'espèces = **polymicrobisme ++**
- **Documentation indispensable ++**
 - écouvillonnage de pus, ponction d 'abcès, hémocultures
- Antibiogramme
- **Alerter le laboratoire +++**

■ Rage

■ Virus Herpes B

Herpes B

- le plus dangereux des herpèsvirus de PNH connus
- pour l'homme (Elmore & Eberle, 2008).
- Ce virus, lorsque transmis à l'homme, provoque une maladie du système nerveux central aiguë sévère dont le taux de mortalité chez les patients non traités se situe entre 70 et 80%.

Lacoste V. Bull. Acad. Vét. France. 2011

Herpes Virus B : épidémiologie animale (1)

- *Macacine herpes virus 1* (International Committee on Taxonomy of Virus 2010)
 - Famille : *Herpesviridae*, s/famille : *alphaherpesvirinae*,
 - **Synonymes** : virus B, Herpes B, Herpes simien, *Herpes simiae*, *Cercopithecine Herpes virus 1* ou CeHV-1 (Van Regenmortel 2001)...
 - virion de 200nm, nucléocapside icosaédrique,
 - ADN bicaténaire linéaire riche en G et C (75% des paires de bases),
 - Grande similitude avec génome des HHV-1 et HHV-2
 - En culture comportement similaire à HHV-1 et autres *alphaherpesvirinae*
- Sur ϕ vero, ϕ singes verts, ϕ singes vervet et cellule rein de lapin

Herpes Virus B : épidémiologie animale (2)

- Présent chez les singes de l'ancien monde et principalement asiatique, surtout le genre macaque : *macaca mulatta* (M.rhésus) et *macaca fascicularis* (M.crabier ou cynomolgus), possibles chez autres macaques
 - Un virus voisin, SA8, isolé chez les vervets d'Afrique du Sud (*Cercopithecus aethiops* ou *chlorocebus pygerythrus*)
 - Nbx autres Herpesvirus identifiés chez de nbx PNH
 - HHV 1 et HHV 2 : presque tous sensibles,
 - *Herpes papio 2* : babouins, tamarins, marmousets, saïmiris, ateles
- ➔ Réactions sérologiques croisées avec Herpes B : intérêt d'un CNR+++

Meurens F et Col. Ann. Méd. Vét. 2002

M.mulatta (M.rhesus)



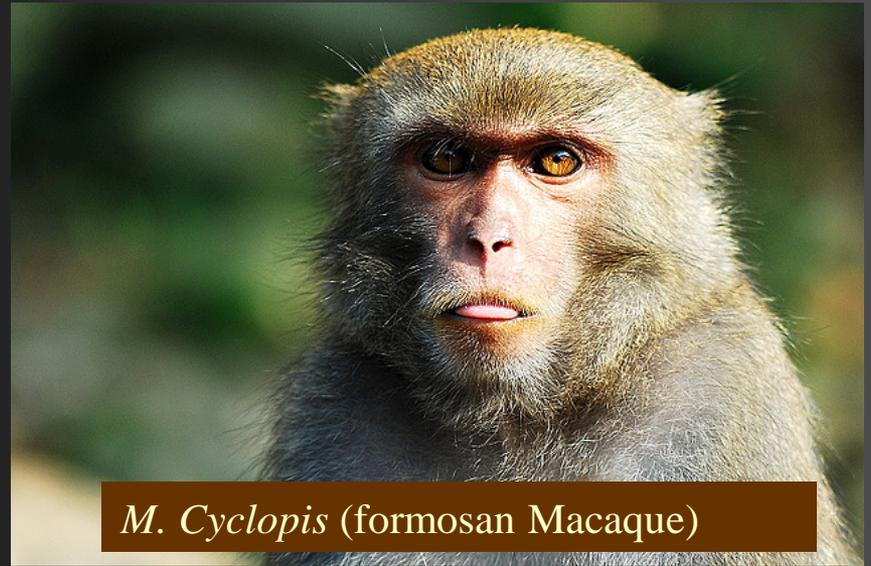
M.fascicularis (crabier)

Cynomolgus





M. Arctoides (bear Macaque.)



M. Cyclopis (formosan Macaque)



M. nemestrina (pig tail M)



M. Radiata (M. à bonnet)



M. Fuscata (japanese snow macaca)

Herpes Virus B : épidémiologie animale (3)

- Chez son hôte naturel, le virus → maladie bénigne, par contre accentuation de la virulence lors d'infection interspécifique
- Chez les primates
 - Homme
 - Marmousets et capucins (HSV1), Erythrochèbus (patas) , babouins, cercopithèques et colobes africains et Herpes B.
- En dehors de PNH : lapin, cobayes, souris
- Transmission facile du virus B en captivité
 - portage définitif après primo infection
 - Naturellement transmission directe et horizontale (griffure, morsures, salive, sexuelle)
 - Facteurs favorisant l'excrétion virale +++ (cf. infra)

Circonstances favorisant l'excrétion virale chez l'animal

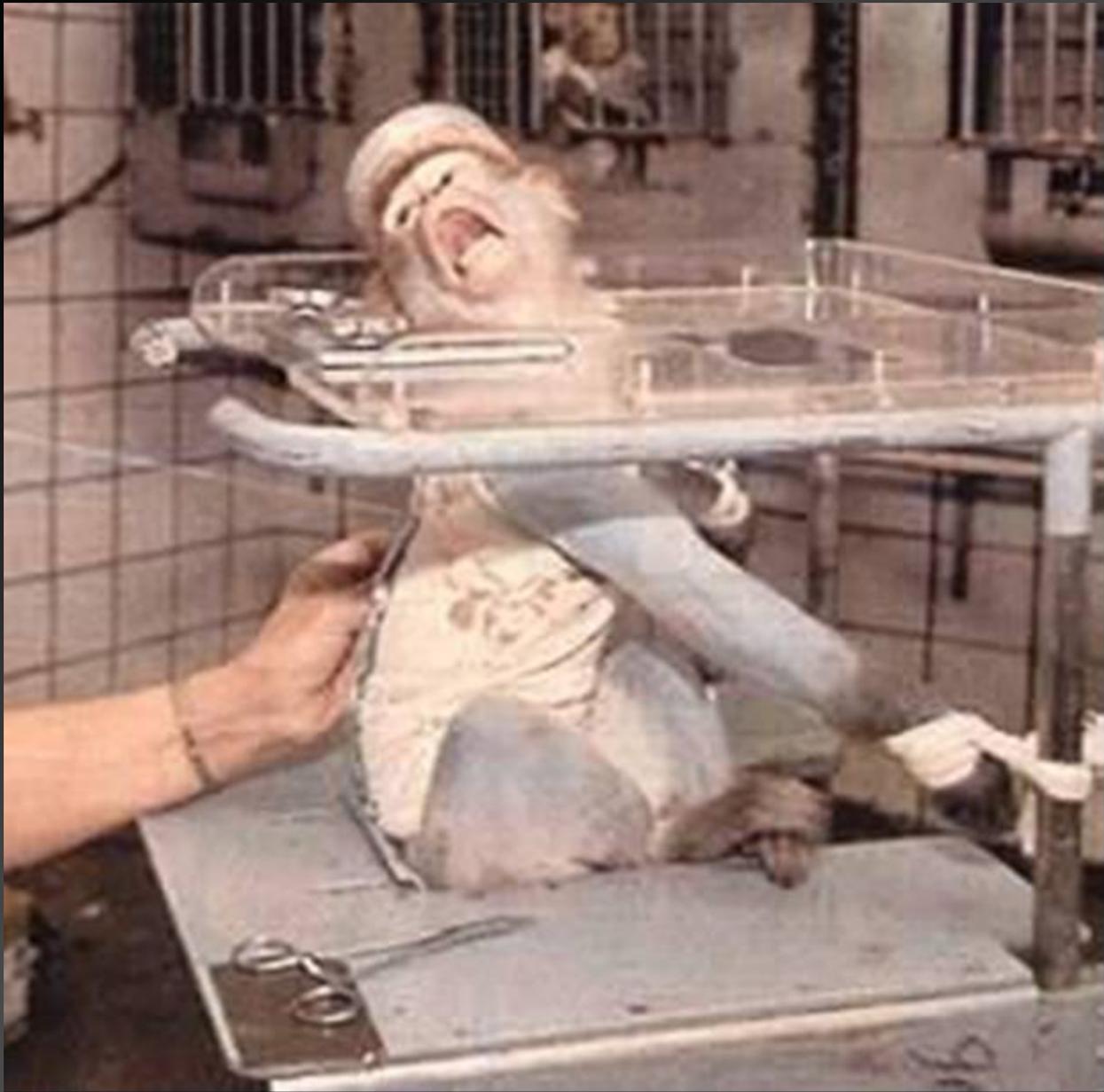
- animal ayant subi un stress important au cours des dernières semaines (chirurgie, gestation, mise bas, déménagement);
- animal en période d'accouplement;
- animal ayant subi une modification de son environnement physique et social;
- animal immunosupprimé;
- animal symptomatique (lésions et signes compatibles avec le virus B);
- animal malade ou convalescent.

Situation, orientation et guide d'intervention à la suite d'une exposition à risque avec un primate non humain.

INSP Québec Sept 2011



Vous avez dit stressé ?



Herpes B chez l'homme (1)

- 1932 USA, : 1er cas humain (Dr W.B.), †
 - Virus identifié par Gay et Holden 1933 puis Sabin et Wright 1934
 - 2è cas encéphalomyélite mortelle en 1949 puis 1954
- A ce jour : 40 cas décrits, sans doute plus
29 documentés →, 26 formes méningo-encéphalo-myélites dont 18 †
Tous USA, Canada et UK
- Toujours dans des laboratoires, jamais dans d'autres lieux de présentation, jamais *in natura*
- Toujours ou presque des *M. mulatta* +++
Charge virale dans la salive des animaux stressés ???

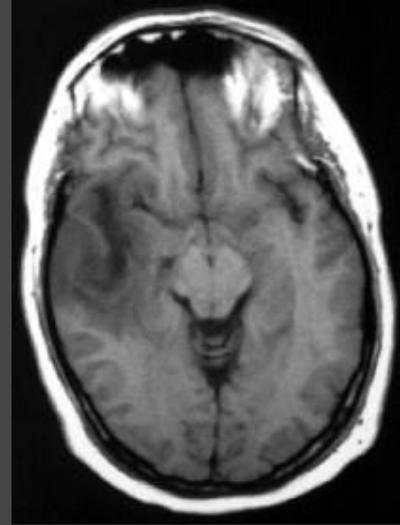
Herpes B chez l'homme (2)

- Transmission :
 - morsures, projections oculaires de fluides émanant du singe, tissus nerveux , culture de cellules, blessures à partir d'éléments de la cage
 - 1 cas connu par manipulation d'un crane de *M.rhesus*
 - 1 seul cas de transmission interhumaine : contact entre une plaie de morsure de *M. fascicularis* chez l'un et une lésion cutanée préexistante chez l'autre

Tableau 1 Cas documentés d'infections au virus B chez l'humain (Cohen et collab., 2002)

Type d'exposition	Nombre de cas
Morsure de singe	10
Égratignure faite par un singe	2
Contamination d'une plaie par de la salive de singe	1
Égratignure avec une éprouvette ébréchée contenant des cellules de reins de singe ^a (Hummeler et collab., 1959)	1
Piqure d'aiguille ^b	2
Aérosolisation possible ^c	2
Nettoyage d'un crâne de singe, sans gants (Davidson et Hummeler, 1960)	1
Égratignure par une aiguille et morsure de singe	1
Égratignure à la suite d'un contact avec une cage	2
Réactivation possible du virus B	1
Contamination de personne à personne ^d	1
Éclaboussure sur une muqueuse ^e	1
Inconnue	1
Total	26

Herpes B chez l'homme (3)



- Incubation : 3 jours à 5 semaines
- Clinique :
 - Fièvre, malaise, éruption vésiculeuse autour de la morsure
 - Sd polyalgique, dysesthésie des extrémités
 - Tableau d'encéphalomyélite avec paralysie ascendante,
 - Encéphalite hémisphérique : tr de conscience, tr. moteurs sensitifs
 - Rhombencéphalite : atteinte cerebelleuse et bulbaire avec IRA et dysautonomie (70 %)
 - 55 – 80 % †
 - Séquelles motrices, sensorielles, comitialité
 - Possibilité d'évolution en 2 temps après arrêt de la prophylaxie.
- Traitement (cf infra)

D'après Hollmes et coll. 1995

**Tableau 2 Signes et symptômes suggérant une infection humaine par le virus B
(Holmes et collab., 1995)**

Phase précoce (inconstante) [le virus se multiplie au site d'inoculation]
Éruptions vésiculaires ou ulcérations au (ou près du) site d'inoculation
Douleur intense ou démangeaison au site d'inoculation
Lymphadénopathie proximale au site d'inoculation
Phase intermédiaire (inconstante) [le virus se propage via le système nerveux périphérique, la moelle épinière pour atteindre le cerveau]
Hyperthermie
Engourdissement, paresthésie ou autre symptôme neurologique au (ou près du) site d'inoculation
Fatigue musculaire ou paralysie de l'extrémité contaminée, proximale au site d'inoculation
Conjonctivite
Hoquet persistant

Tableau 2 Signes et symptômes suggérant une infection humaine par le virus B (Holmes et collab., 1995)

Phase tardive (si absence de thérapie) [développement d'une encéphalomyélite diffuse]
Sinusite
Raideur de la nuque
Mal de tête persistant plus de 24 heures
Nausées et vomissements
Atteintes du tronc cérébral : diplopie, dysphagie, vertiges, hémiparésie controlatérale, signes cérébelleux avec ataxie, perte controlatérale de la sensibilité, paralysie des nerfs crâniens ou perte de connaissance
Atteinte mentale
Autres signes compatibles avec une atteinte du système nerveux central ou une encéphalite virale : rétention urinaire, détresse respiratoire, convulsions, hémiparésie, hémiplégié, paralysie ascendante progressive ou coma

Situation, orientation et guide d'intervention à la suite d'une exposition à risque avec un primate non humain.

INSP Québec Sept 2011

Conduite à Tenir (1)

- Le sujet Mordu ou agressé
 - La plaie
 - Haut Risque :
 - plaie profonde, face, cou, thorax, mains, piqûre profonde
 - Exposé au tissu nerveux, larmes, salives, urines ou fèces
 - Sécrétions génitales
 - Projection oculaire
 - Risque moindre : AES car absence de virémie

Conduite à Tenir (2)

■ La plaie

■ Laver

- Brosser et irriguer pendant 15 à 20 minutes avec une solution de NH_4^+ , Polyvidone-Iodée, Chlorhexidine
- Lésions oculaires : irrigation avec solution oculaire (à défaut solution saline) x 15 minutes
- Explorer , Parer et Réparer : par un spécialiste +++
- Traiter une infection à Pyogène
 - Amoxicilline-ac.clavulanique ou Fluoroquinolone+métronidazole

Conduite à Tenir (3)

Chez le sujet Mordu :

- **TETANOS et RAGE** doivent être systématiquement évoqués et donc prévenus
- Herpes B : traitement préventif : administration d'Aciclovir ou dérivés
 - Le plus rapidement possible (expérimentalement 5 minutes après et dans les premières 48 heures)
 - **Nécessité de disposer d'un Kit de 1er usage dans les labo (valaciclovir par ex : 1ère dose 1000 mg per os)**
 - Prise en charge rapide par centre référent (Maladies infectieuses et CAR)
- Difficultés d'évaluation si morsure par un animal inconnu ou ancienne

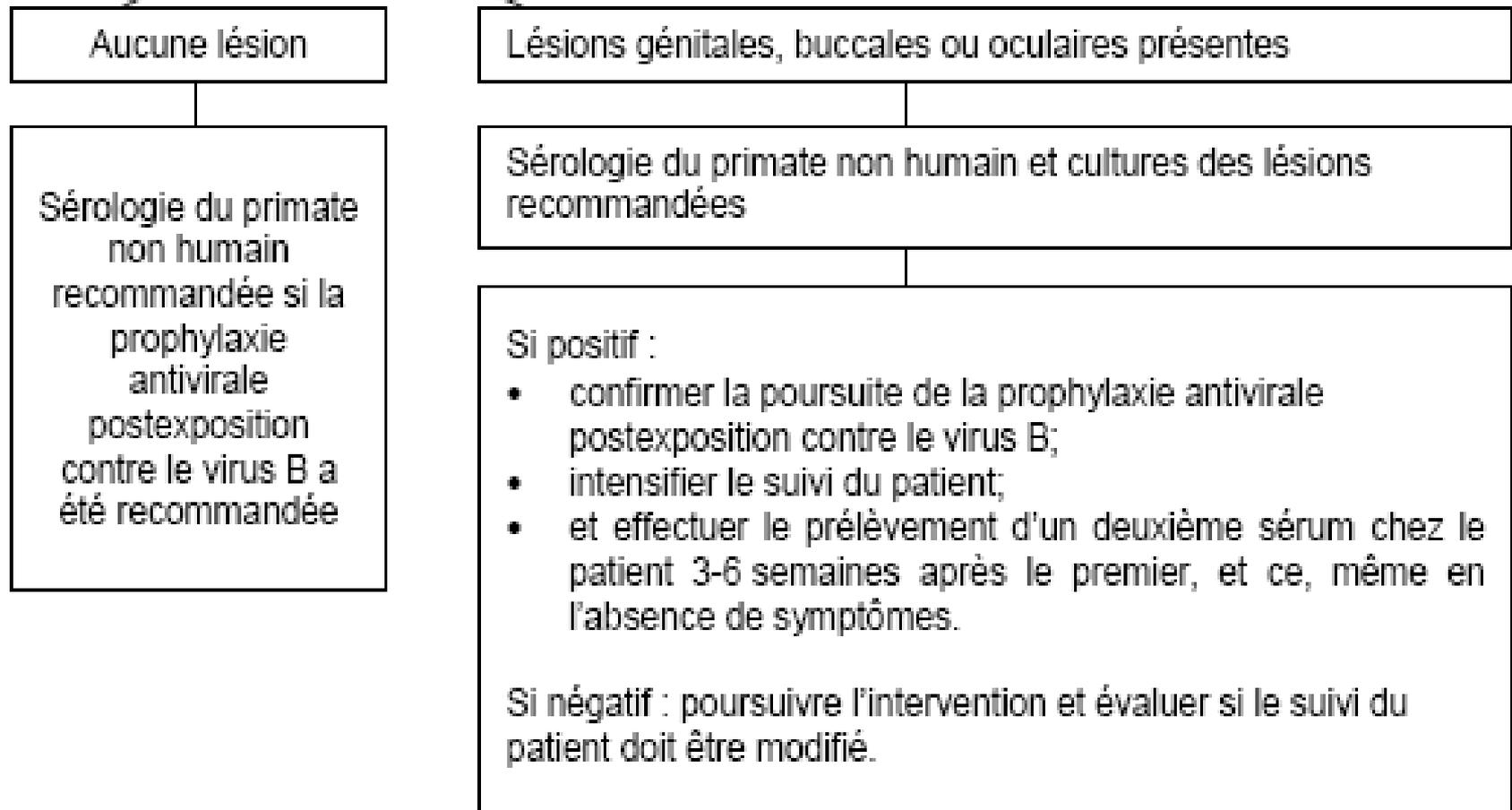
Conduite à Tenir 4

- Prophylaxie Antivirale :
 - Aciclovir (Zovirax*); 5 mg/Kg/ 8h. Soit 1 perf.IV/8 h (3/j)
 - Valaciclovir (Zélitrex *) : 1000 mg (2cp) / 8 h per os
 - Ganciclovir (Cymévan*): 5 mg/Kg/12h en Perf. IV (2/j)
 - relai par valganciclovir ?? non évalué
 - Durée minimum ; 14 j à 21 jours.
 - Si apparition de signes neurologiques ou preuve de l'infection virale traitement très prolongé jusqu'à obtention de contrôles virologiques négatifs chez l'homme
 - Dans la littérature US : plusieurs années (4 – 7 ans)
 - Si projection oculaire : même traitement + collyre TFT (Virophta*)
- Peut être interrompue si les contrôles animaux sont négatifs

Conduite à Tenir : PNH

- L'animal mordeur :
 - Risque facile à identifier s'il s'agit d'un animal de laboratoire connu et suivi
 - Espèces à risque ? Histoire naturelle
 - Suivi sérologique
 - Nécessité d'une enquête virologique (sérologie, PCR)
 - Doit être placé en Zone de surveillance (Où ?)
 - 3 visites vétérinaires en 30 jours pour la rage J0; J15, J30
 - Législation très stricte
 - Doit-il être euthanasié, appartient-il à une espèce rare en voie d'extinction?
 - Risque impossible à évaluer si l'animal est inconnu ou ne peut être suivi
 - De quelle espèce s'agit-il ?
 - Quelle est son histoire ?

Examen physique du primate non humain

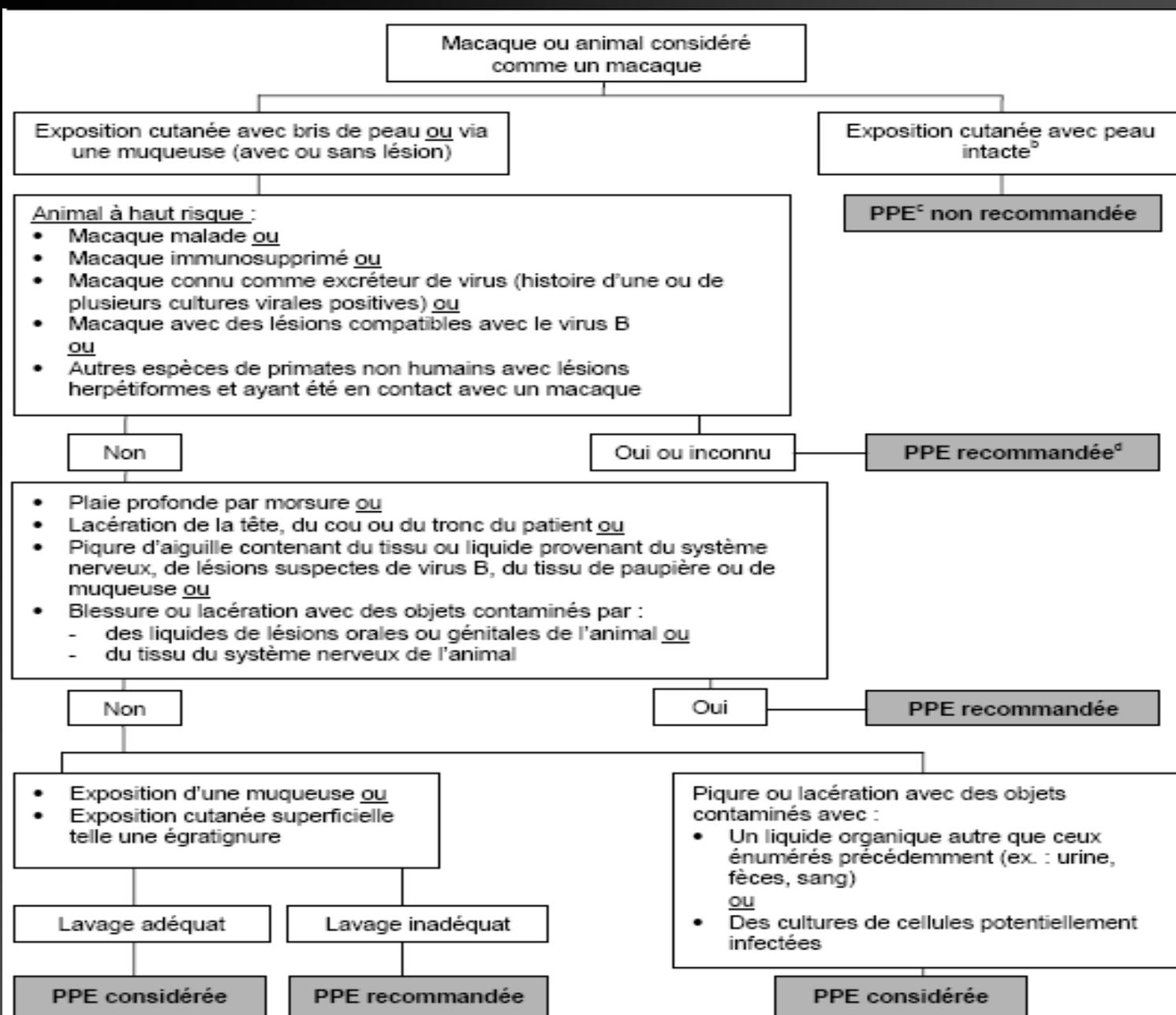


Conduite à Tenir 5

- Contrôles virologiques chez le patient
 - Ne pas faire de recherche de virus près de la zone mordue (risque de faire pénétrer le virus)
 - Sérologie et/ou PCR sans intérêt immédiatement, mais sérothèque ++
 - Doivent être contrôlé avant l'arrêt de la prophylaxie
 - Nécessité de suivi des personnels exposés plusieurs mois
 - Dans quel laboratoire faire les examens ??? : Londres ? ; Hambourg ? ; Atlanta ?

Conclusions

- Respect strictes législation à l'importation et à la circulation
- Sanction des contrevenants
- Traçabilité des animaux
- Lourdeur de la prise en charge pour Herpes B mais peu d'espèces concernées dans les conditions normales
- CNR spécifique ++
- Faudra-t-il un jour se poser la question du risques des virus « lents » SIV, STLV, SFV. ??



Algorithme 2 Recommandations de prophylaxie postexposition contre le virus B^a

Remerciements et Excuses



*Julien ASTOUL, Thierry DECELLE, Anne Claude GAUTHIER,
Claudie GEORGES, Antoine GESSAIN, Maryvonne GOUDAL
Nicolas HERRENSCHMIDT, Sylvain LERASLE,
Alexandra MAILLES, Ghislain MARECHAL, Isabelle MORER,
François MOUTOU, Michel PERRET, Yolande ROTIVEL,
Jean François SALUZZO, Pierre MOISSON, Fanélie WANERT*