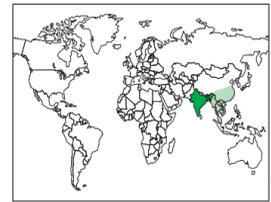




## ÉPIDÉMIOLOGIE



- Présente
- Très présente

### → Répartition géographique

En Inde 73 % de la population posséderait des anticorps antiherpesvirus. D'après Wallack et Boever 25 % à 60 % des macaques sauvages adultes sont séropositifs.

En Asie du sud-est.

### → Réservoir

Surtout macaques d'Asie du sud-est et de l'Inde : les espèces concernées sont principalement les macaques rhésus et les *cynomolgus*. On n'a pas constaté d'infection naturelle chez les singes du Nouveau monde.

### → Espèces infectées

#### L'Homme

- L'infection touche le plus souvent des hommes jeunes manipulant depuis peu de temps des primates, ou des individus immunodéprimés.

- Les hommes vivants depuis longtemps au contact des primates non humains possèdent des sérologies positives.

- La fréquence des cas atténués ou asymptomatiques est inconnue. On peut estimer cependant qu'en raison de la rareté de la maladie et la fréquence de contact avec des primates non humains, ils doivent être nombreux et montrent que l'Homme n'est pas très sensible au virus.

#### Les primates non humain

- Une étude a montré l'évolution de la séropositivité selon l'âge

- Les animaux âgés de un an ont un pourcentage de séropositivité faible : 51,9 %.

- Les animaux âgés de deux ans ont un pourcentage de séropositivité de 65,4 %.

- Entre sept et quatorze ans, 100 % des animaux sont séropositifs.

- Les espèces sensibles citées dans la littérature sont : macaques (*Macaca nulatta* et *Macaca fascicularis* entre autres), cercopitèques (plus spécialement les vervets), patas, colobes, babouins, chimpanzés.

Aucun cas n'a été rapporté chez les orangs-outans ni chez les gibbons.



## EN BREF

Cette maladie est une zoonose majeure ayant un mode de transmission direct (morsure, griffure, aérosols...). Les contaminations à partir des primates sont

relativement rares mais lorsqu'elles se produisent les conséquences sont très graves (mortalité, paralysie). La transmission entre primates non humains est très fréquente le dépistage

obligatoire pendant la préquarantaine dans les pays exportateurs (Chine) ainsi que les contrôles réguliers en captivité devraient permettre de limiter le risque pour les utilisateurs.

## AGENT

L'agent porte différents noms : *Herpesvirus simine*, *Herpesvirus simiae*, *Herpesvirus B*, *Virus B*.

Il peut exister une immunité croisée avec l'*Herpesvirus hominis* (HSV).

L'agent est classé dans le groupe 3 par arrêté du 18 juillet 1994.

C'est un virus à ADN bicaténaire linéaire enveloppé. Le virion a une taille de 120 à 200 nm de diamètre, sa nucléocapside est icosaédrique.

#### Sensibilité

Inactivité par la chaleur (56°C pendant 30 mn) et par l'éther.

#### Importance

**1932** : premier cas de myélite mortelle chez un jeune médecin mordu par un macaque rhésus apparemment normal. L'agent est décrit par Sabin et Wright qui le nomment virus B et qui prouvent que ce virus est distinct de l'herpesvirus humain (B étant l'initiale de la première victime humaine connue. Gay et Holden le nomme W virus (initiale du patient Dr WB).

**1949** : un autre cas l'encéphalomyélite chez l'Homme est décrit. Le virus B peut exister à l'état latent chez les macaques.

**1954** : on isole le virus dans le système nerveux central d'un singe rhésus (*Macaca mulatta*).

**1958** : description des signes cliniques chez le singe rhésus.

**Cette zoonose majeure est peu fréquente** : on compte, en 1997, 34 cas ou plus, dont 28 sont effectivement documentés. Sur ces 28 cas, 25 se sont traduits cliniquement par des signes d'encéphalomyélite (ou d'autres signes neurologiques) et 17 ont entraîné la mort. un certain nombre de personnes survivantes gardent des séquelles définitives à type de paralysie. Ces cas sont essentiellement survenus aux USA, et de manière plus anecdotique au Canada et au Royaume-Uni. Aucun cas n'a encore été signalé en Europe continentale à notre connaissance.

La contagiosité entre primates non humains est très élevée.



## PRÉVENTION CHEZ L'HOMME

### Prévention individuelle

- La manipulation des animaux devra se faire de façon à éviter les morsures et les griffures. Elles devront être conduites soit après tranquillisation des sujets (kétamine), soit à l'aide de dispositifs prévenant les contacts directs : fonds de cage mobiles, cages de transfert, système dit P.P.R. (autorisant une manipulation des primates à distance).

- Port de gants anti-morsure (Kevlar) et d'un masque adéquat, de même que de vêtements de travail régulièrement changés et stérilisés. Les avant-bras devront être spécialement protégés.

- Les mesures d'hygiène classiques devront être strictement appliquées : douche après le travail, interdiction de manger, fumer, boire dans les animaleries.

- Stériliser avant destruction tout matériel souillé perforant.

- Lors du nettoyage des cages, on évitera la formation d'aérosols (appareils à haute pression).

- Lors des autopsies, il faut commencer par inspecter la cavité buccale.

### Prévention médicale

- Toute morsure de singe devra être traitée avec prudence. Un médecin référent devra être recherché dans la région de chaque laboratoire. Il s'agit d'une personne connaissant bien la maladie et susceptible d'apporter une aide au médecin du travail dans la conduite à tenir.

Le protocole de prévention de l'infection humaine à herpes virus B proposé par le Dr Heid recommande pour les premiers soins sur les lieux de l'accident :

- un lavage immédiat du site d'inoculation à grande eau (robinet, douche) et au savon de Marseille pendant 3 à 5 minutes ; pour les plaies profondes, faire saigner sous le robinet.

- Désinfection par trempage (ou à défaut rinçage) de la plaie pendant une dizaine de minutes avec de l'eau de Javel diluée au 1/10<sup>ème</sup>.

- En cas de blessures par projection oculaire, remplacer ces soins par un rinçage à l'eau courante pendant 10 à 15 minutes.

- En cas de section distale de

membre, traiter la plaie selon le protocole ci-dessus et appliquer un pansement compressif en cas d'hémorragie. Par ailleurs, recueillir le segment amputé, le rincer à l'eau de Javel diluée au 1/10<sup>ème</sup>, puis le conserver sur une compresse sèche placée dans un sac plastique lui-même mis dans un 2<sup>ème</sup> sac contenant de la glace.

- Pour être efficaces, ces procédures doivent être impérativement réalisées dans les 2 à 3 premières minutes suivant l'accident.

- Par la suite, le médecin du travail sera alerté et une consultation sera faite par des médecins référents.

#### Principales références

- ACHA P.N. et SZYFRES B. : Zoonoses et maladies communes à l'homme et à l'animal - 13<sup>ème</sup> édition 2001.

- BENET JJ : WWW.vet-alfort.fr - Cours des maladies contagieuses.

- E. PILLY : Maladies infectieuses et tropicales - 19<sup>ème</sup> édition 2004.



macaques



macaques



## MALADIE CHEZ L'ANIMAL

Le virus est le plus souvent à l'état latent dans l'organisme. Il y a réactivation et réexcrétion lors de stress (transport), surtout chez les animaux âgés ou chez les juvéniles ayant perdu l'immunité maternelle.

Tout animal infecté doit être considéré comme potentiellement contagieux pendant toute sa vie.

### Description de la maladie

Chez l'hôte naturel, l'infection est souvent inapparente. Parfois, après une courte période d'incubation qui dure de quelques jours à quelques semaines, on note des lésions herpétiques :

- la plus caractéristique des lésions est la présence de vésicules et d'ulcères sur la peau ou les muqueuses (lèvres, langue, cavité buccale où l'on note des gingivostomatites). Les ulcères de la peau peuvent se recouvrir de fibrine ou de croûtes brunâtres, les vésicules remplies d'un liquide transparent et limpide évoluent en pustules remplies d'un mucopus jaunâtre très virulent. Il y a éclatement et nécrose de ces pustules.

- les lésions de la peau et des muqueuses cicatrisent en 8 à 14 jours sans séquelle.

- dans de rares cas, on peut observer des symptômes nerveux qui suivent des signes généraux (anorexie, conjonctivite, sécrétions nasales mucopurulentes, nécrose cutanée). On a alors des symptômes d'encéphalites avec léthargie, convulsions, hémiplégié, difficultés respiratoires et paralysie ascendante puis coma et mort.

- il existe également des lésions génitales.

Chez les singes *cynomolgus* (*Macaca fascicularis*), la maladie semble être plus grave que chez les singes rhésus.

### Diagnostic

#### Sur l'animal vivant

- Examen clinique minutieux de la bouche, de la langue et du carrefour pharyngien.

- Isoler le virus : multiplication rapide sur cellule de singe, sur cellule de lapin (apparition au bout de 1 à 3 jours de l'herpesvirus B du type CPE) sur cellule embryonnaire de poulet.

Un lapin infecté présentera des lésions locales typiques.

#### Sérologie

- Interprétation délicate, test ELISA, complété par un western blot

- Réaction croisée avec *Herpes hominis* mais le titre est inférieur par rapport à une réaction homologue (50% des sérums sont négatifs face à l'antigène *Herpes hominis*).

#### Sur l'animal mort

##### Lésions

Histologie des lésions des muqueuses buccale, linguale et œsophagienne et parfois gastrique. On observe une acanthose et une dégénérescence bulleuse des cellules de Malpighi et des acanthocytes accompagnées de cellules géantes.

On observe des inclusions intranucléaires éosinophiliques caractéristiques et parfois une nécrose du tube digestif supérieur (gastrite ulcéreuse).

##### D'autres lésions sont parfois visibles

- Une pneumonie intersticielle lobaire hémorragique lors d'atteinte respiratoire,

- Des foyers de gliose nodulaire lors d'encéphalite.

### Traitement

On ne soigne pas l'animal s'il présente des lésions herpétiques. Les animaux malades doivent être euthanasiés.

### Modes de transmission

#### Chez l'animal

##### Transmission directe

- Transmission vénérienne (le mode le plus important), par morsure et griffure, par aérosol très rares), ne traverse pas la barrière placentaire. Les nouveau-nés sont donc indemnes.



#### Transmission indirecte

- Aliments souillés, matériel : très rare car le virus ne vit pas dans l'environnement.

#### Chrez l'Homme

- L'Homme est un hôte accidentel et *Herpesvirus simiae* ne se transmet normalement pas d'homme à homme (un cas se serait produit).

## MALADIE CHEZ L'HOMME

### Description de la maladie

L'incubation varie selon les auteurs, de 3 à 4 jours à 5 semaines.

La zone d'inoculation devient hyperhémique, douloureuse, prurigineuse et on observe la formation de vésicules autour de la plaie, associées à une lymphadénopathie régionale et à une légère fièvre.

Par la suite, on peut observer l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal avec mal de gorge. Le patient signale également des paresthésies, fourmillements à partir du site d'exposition avec progression proximale, ainsi qu'une faiblesse musculaire ou une paralysie de l'extrémité exposée. On peut également noter une conjonctivite.

Ensuite, se développe un syndrome méningo-encéphalitique, avec douleurs musculaires, céphalées raideur méningée, vomissements.

L'évolution se fait vers l'ataxie, la paralysie puis la mort par paralysie respiratoire.

L'évolution peut prendre 5 jours à 4 semaines depuis le début des troubles. On observe jusqu'à 80 % de mortalité et chez les survivants, il persiste des séquelles neurologiques graves et permanentes dans 60 % des cas.

Dans les cas de transmission par aérosol, on note, de la toux, un mal de gorge et des troubles respiratoires dominants.

### Diagnostic

#### Isolement du virus

- Sur écouvillon de gorge chez l'Homme et chez l'animal, liquide céphalo-rachidien chez l'Homme.

- En cultures cellulaires (effet cytopathogène en 1 à 3 jours).

- L'Homme s'infecte par : morsures, griffures d'un primate non humain, aérosols, verreries cassées, manipulations d'organes infectés ou salivres du singe sur des lésions dermatologiques préexistantes.

- D'autres modes de transmission existent.

- Par inoculation, en SC ou en intra-cérébrale chez le lapin, avec développement de lésions orales, suivies d'une mortalité par méningo-encéphalite en 7 à 21 jours.

- Ou par inoculation à l'œuf embryonné. Il est réservé aux laboratoires de confinement L3.

#### Sérologie

La mise en évidence des anticorps est actuellement possible, mais ce test n'est réalisable que dans 5 laboratoires au monde.

Il repose sur des méthodes sérologiques de type immunoenzymatique (ELISA, DIA, Western Blot).

Réaction croisée avec *Herpes hominis*, mais le titre est alors significativement plus faible que dans les anticorps neutralisants peuvent persister 6 mois.

Ce diagnostic sérologique permet de dépister les animaux infectés latents, ne présentant pas de lésions herpétiques.

### Traitement :

Un traitement par acyclovir ou gancyclovir semble efficace, néanmoins, celui-ci n'est pas virucide et ne pourra donc pas être interrompu sous peine de reprise évolutive de la maladie. En effet les deux malades actuellement traités, survivants de l'épisode de 1987, présentent de brusques élévations de leurs taux d'anticorps à chaque tentative d'interruption du traitement.



## PRÉVENTION CHEZ L'ANIMAL

#### Chez l'animal

- Les macaques étant pratiquement les seules espèces à l'origine des cas d'herpès B, il convient de surveiller régulièrement leur statut infectieux.

Si cette espèce s'avère indispensable, achat d'animaux garantis séronégatifs issus de préférence d'élevages en colonies closes, dont tous les géniteurs sont garantis séronégatifs. Les animaux devront ensuite être conservés dans des conditions propres à éviter toute contamination par l'herpès virus B.

- Le dépistage des animaux infectés est obligatoire en période de quarantaine sur toutes les espèces de l'ancien monde, par un examen minutieux et systématique des lèvres, de la bouche, et de la langue, complété par une recherche histologique, sérologique et virologique.

- La quarantaine doit être de huit semaines pour les espèces originaires d'Asie ou d'Afrique qui seront gardées en cage individuelle. Par contre lorsqu'un stress va être imposé à l'animal ou lorsqu'un traitement immunosuppresseur débute, il est vivement recommandé de s'assurer du statut sérologique.

- Tout animal reconnu infecté, porteur sain ou malade doit être sacrifié.

- Tout animal reconnu infecté,

porteur sain ou malade doit être sacrifié.

- Tout animal n'ayant pas été reconnu séronégatif pour l'herpès virus B, doit être considéré comme infecté et manipulé avec précaution.

- On recommande de ne pas mélanger les espèces africaines et asiatiques.

- On peut tenter d'établir des colonies exemptes d'herpès virus B. Il s'agit d'un élevage fondé sur des accouplements intermittents, les géniteurs étant maintenus en cages individuelles. On réduit le ratio nombre de femelles/nombre de mâles pour limiter le risque de contagion. On doit également mener un contrôle strict des géniteurs avant les accouplements (recherche de lésions génitales herpétiformes).

On devra également effectuer un sevrage relativement précoce pour éviter d'éventuelles contaminations mère-enfant après la naissance. On pratiquera des contrôles sérologiques réguliers de l'ensemble de la colonie.

- Les animaux non garantis négatifs pour l'herpès virus B doivent être conservés dans des cages ne présentant pas d'aspérités pouvant blesser le personnel.

- Le personnel travaillant avec les macaques **doit être informé du risque**. Les premiers symptômes de l'infection doivent leur être connus et le personnel doit

connaître la conduite à tenir.

- La mise en place d'une sérothèque est également recommandée.

**De même le CDC a édicté des recommandations s'appliquant à l'utilisation de cultures primaires de cellules de reins de singe rhésus.**

- Toutes les cellules de ce type doivent être manipulées avec un niveau de sécurité microbiologique de 2 au mimimun.

- Toute culture, qui avant une inoculation intentionnelle, présente des lésions cellulaires pouvant être apparentées à un effet cytopathogène, doit être considérée comme contaminée par l'herpès virus B.

- Après manipulation les cellules doivent être autoclavées. S'il existe une raison valable (santé publique) pour laquelle l'agent contaminant doit être isolé, il importe de les manipuler avec un niveau de sécurité microbiologique de type 4 (la législation française impose un niveau de type 3).

- Tout accident de contamination humaine à partir de ces cellules (inoculation, projection muqueuse ou contact avec une plaie cutanée non saine) nécessite une prise en charge identique à celle résultant d'une morsure de primates non humains.

**Prévention chez l'homme : voir au dos de la fiche.**

## TRANSMISSION

### Sources

Animaux malades (salive, sécrétions génitales).

Animaux infectés latents doivent être considérés comme potentiellement infectieux toute leur vie.

Le virus résiste très peu de temps dans le milieu ambiant.