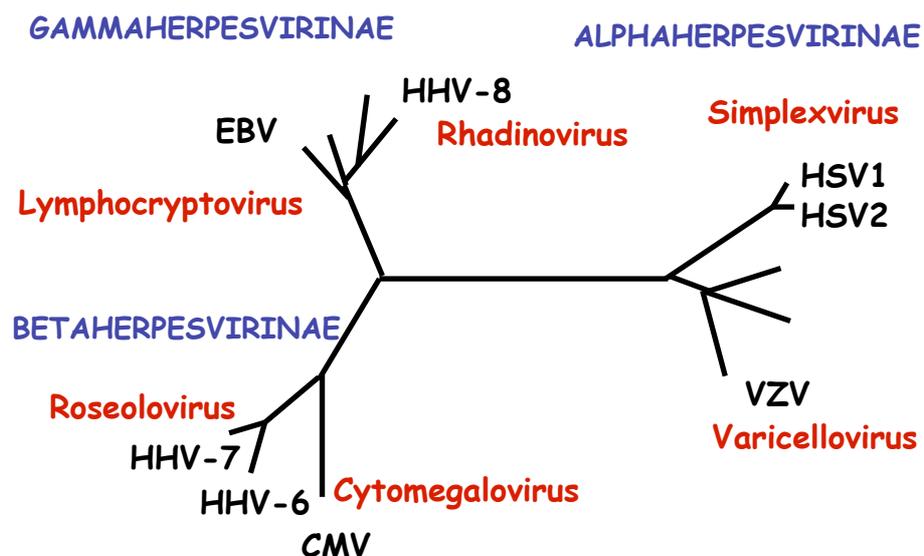


Infections humaines à herpèsvirus

Henri Agut
Service de Virologie, ER1 DETIV
CERVI, Hôpital Pitié-Salpêtrière, UPMC, Paris

henri.agut@psl.aphp.fr

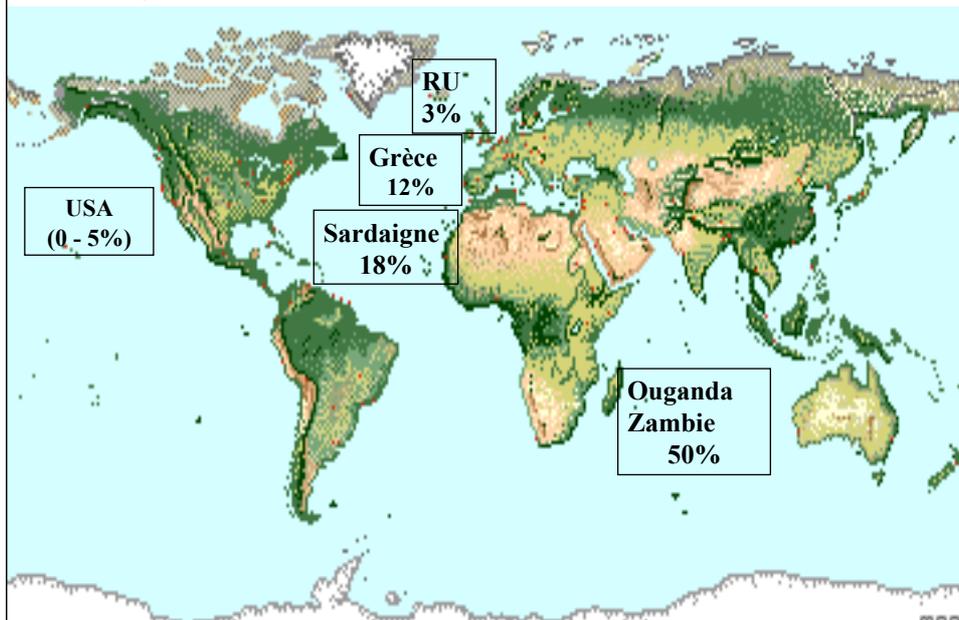
Herpèsvirus humains



Epidémiologie des herpèsvirus humains

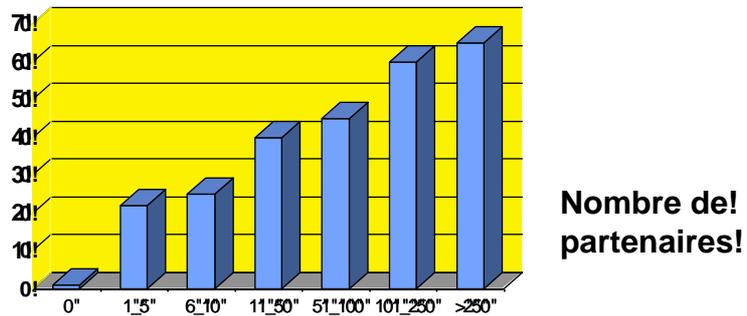
- ! Prévalence de l'infection :
 - ! Très élevée ($\geq 90\%$) : VZV, EBV, HHV-6, HHV-7
 - ! Elevée (30-70%) : HSV-1, CMV
 - ! Modérée (0-30%) : HSV-2, HHV-8
- ! Transmission
 - ! Communautaire : salivaire, respiratoire, oculaire
 - ! Sexuelle
 - ! Materno-infantile : par les gamètes, transplacentaire, périnatale
 - ! Iatrogène et nosocomiale : communautaire hospitalière, greffes, exposition au sang (transfusions), oculaire

Séroprévalence de l'infection à HHV-8



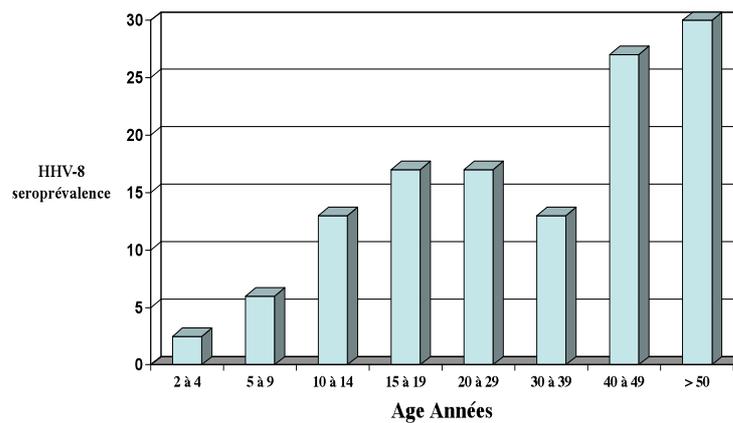
Séroprévalence de l'infection à HHV-8

Prévalence! (%)!	MST+ VIH +!!	28 %!
	MST+ VIH -!!	10 %!
	Sujets sains!!	0-3%!



Martin et al NEJM 1998

Transmission non sexuelle horizontale intrafamiliale du HHV-8



Plancoulaine et al., Lancet 2000

Herpèsvirus humains : tropisme

Virus	Cellules sensibles
HSV	Cellules cutané-muqueuses, neurones
VZV	Cellules cutané-muqueuses, neurones, cellules sanguines
CMV	Cellules épithéliales, leucocytes, cellules endothéliales
EBV	Cellules épithéliales, lymphocytes B
HHV-6	Lymphocytes T, monocytes, cellules épithéliales et nerveuses
HHV-7	Lymphocytes T4, cellules épithéliales
HHV-8	Lymphocytes B, cellules endothéliales

Herpèsvirus humains : pouvoir pathogène chez le sujet immunocompétent

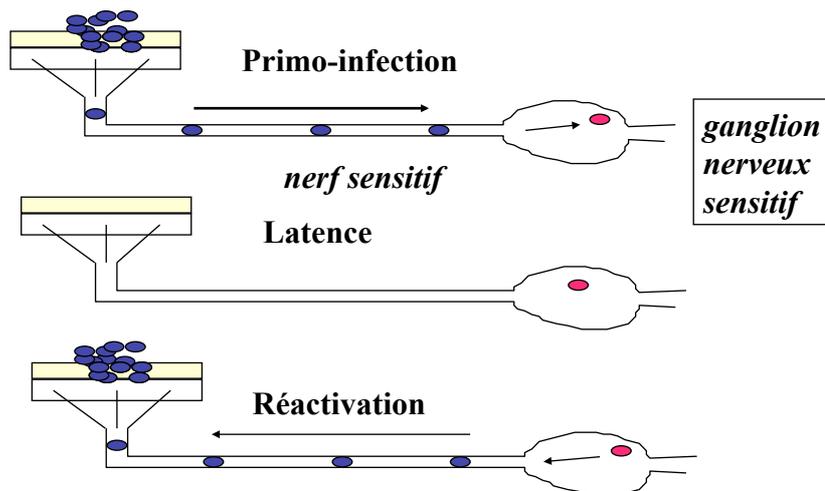
Virus	Primo-infection/récurrence
HSV	Herpès cutané-muqueux (oral, génital, oculaire)
VZV	Varicelle/zona
CMV	Fièvre, syndrome mononucléosique
EBV	Mononucléose infectieuse
HHV-6	Exanthème subit (roséole infantile)
HHV-8	Syndrome mononucléosique, prolifération lymphoïde

Herpèsvirus humains : pouvoir pathogène chez le sujet immunodéprimé

Virus	Primo-infection/récurrence
HSV	Herpès cutanéomuqueux extensif
VZV	Varicelle maligne/zona multimétamérique
CMV	Fièvre, leucopénie, maladie à CMV (pneumonie, rétinite, encéphalite, colite, hépatite...)
EBV	Syndromes lymphoprolifératifs
HHV-6	Encéphalite, hépatite
HHV-8	Maladie de Kaposi, lymphome des séreuses

HSV : physiologie de l'infection

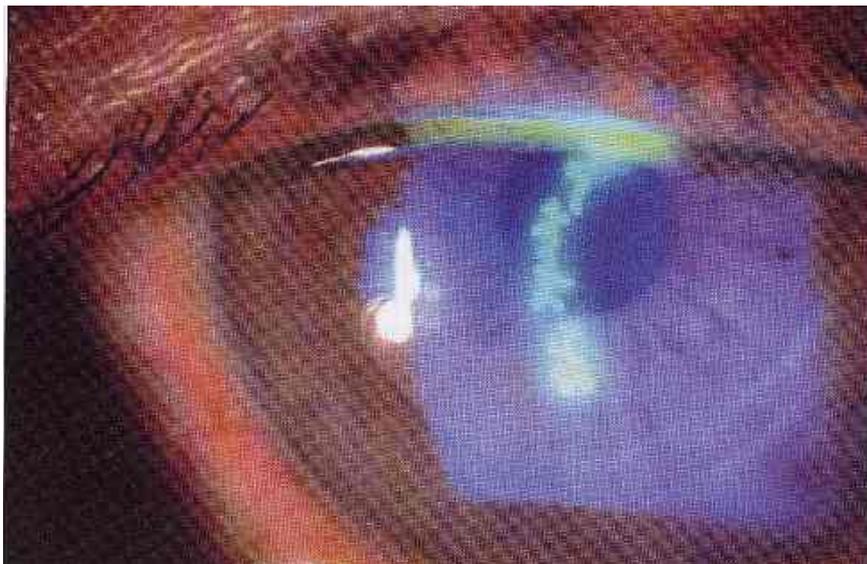
Peau, muqueuse



Herpès labial récidivant à HSV-1

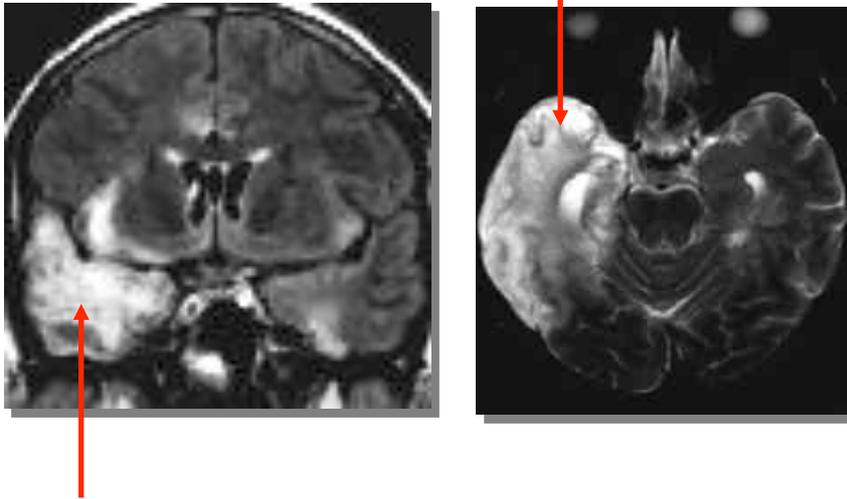


Kératite herpétique



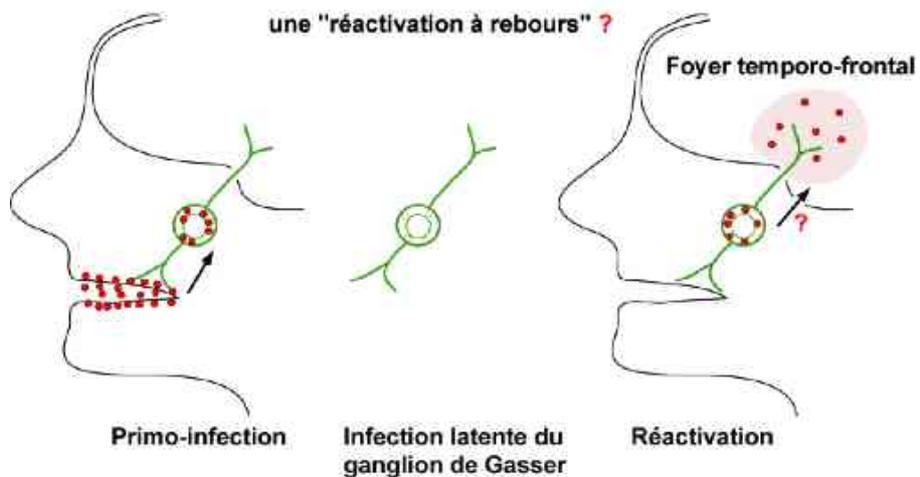
Joseph Colin, Bordeaux

Encéphalite herpétique



L'encéphalite aiguë nécrosante à HSV-1

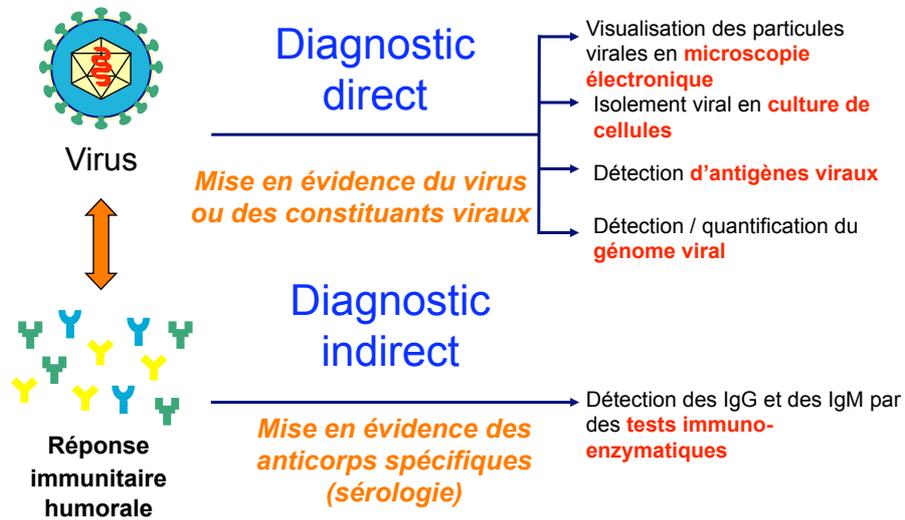
une "réactivation à rebours" ?



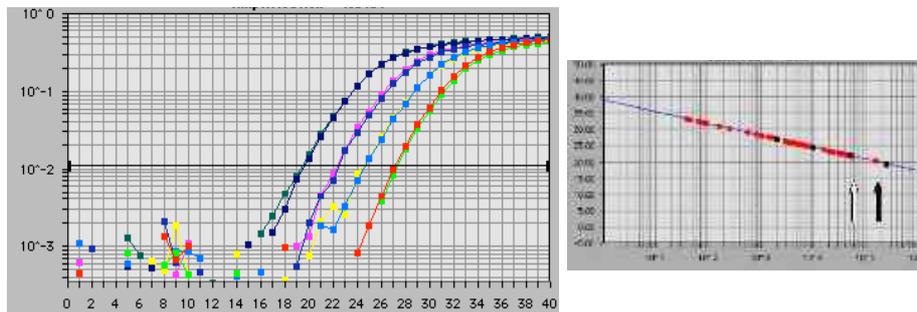
une urgence : ACV i.v. sans attendre les résultats de la PCR dans le LCR !

Traité de Virologie Médicale 2003

Herpèsvirus : diagnostic virologique de l'infection

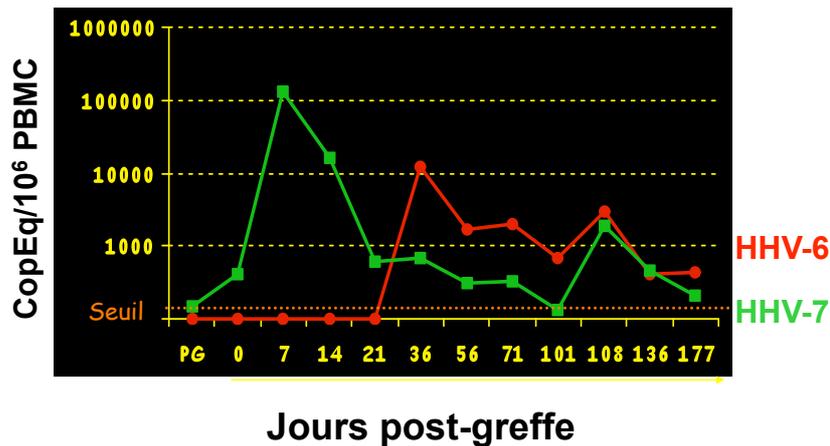


Détection et quantification de l'ADN viral : PCR quantitative en temps réel



Avantages : automatisation, sensibilité, rapidité (2h), moindre contamination

Exemple du suivi virologique d'un patient greffé

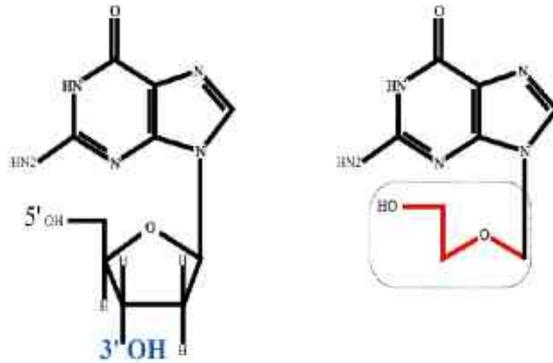


Boutolleau et al., 2003

Traitement des infections à herpèsvirus humains

- ! Prévention de la primo-infection (et des réactivations)
 - ! Vaccin atténué : vaccin OKA (VZV)
 - ! Vaccins subunitaires (protéines recombinantes) : en cours de mise au point
- ! Immunothérapie : à définir
 - ! Vaccins thérapeutiques ?
 - ! Thérapie cellulaire ?
 - ! Cytokines ?
- ! Chimiothérapie antivirale

Aciclovir (ACV)



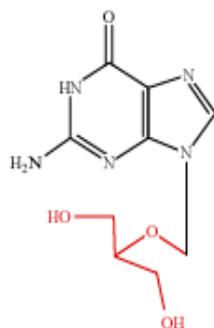
Guanosine

AcycloGuanosine = aciclovir

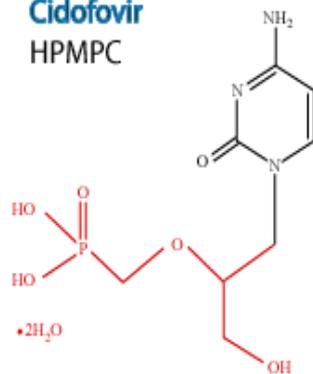
- ! Activité très importante contre HSV-1, HSV-2, VZV ; très modeste contre le CMV
- ! Biodisponibilité orale faible
- ! Promédicament : **valaciclovir**

Autres antiherpétiques majeurs

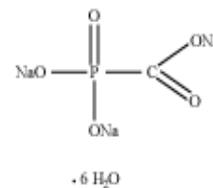
Ganciclovir
DHPG



Cidofovir
HPMPC

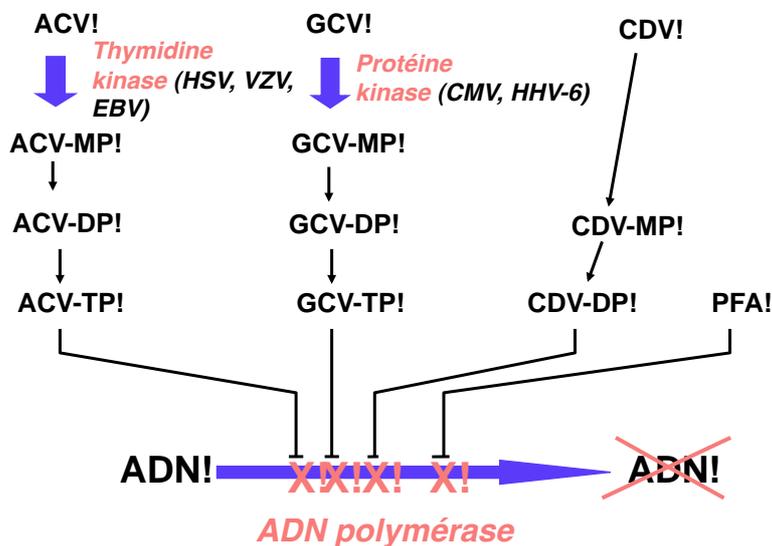


Foscarnet
PFA



- ! Administrés par voie parentérale uniquement
- ! Promédicament administrable **per os** : **valganciclovir**

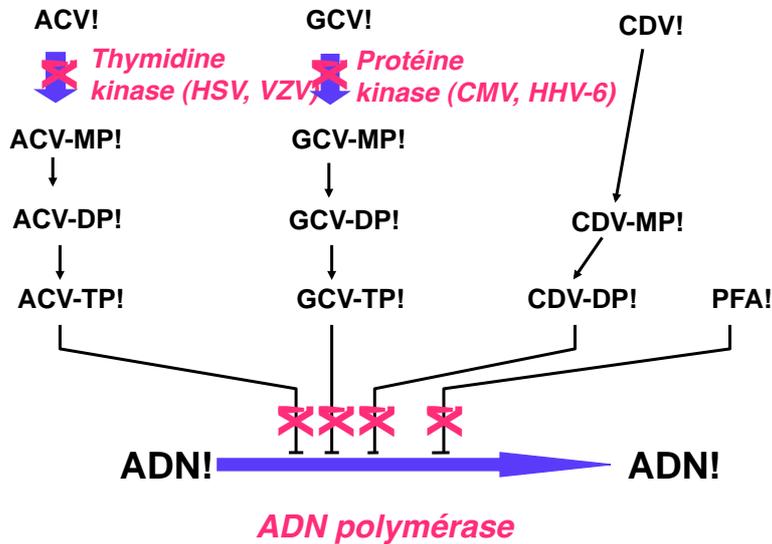
Mécanismes de l'activité antivirale



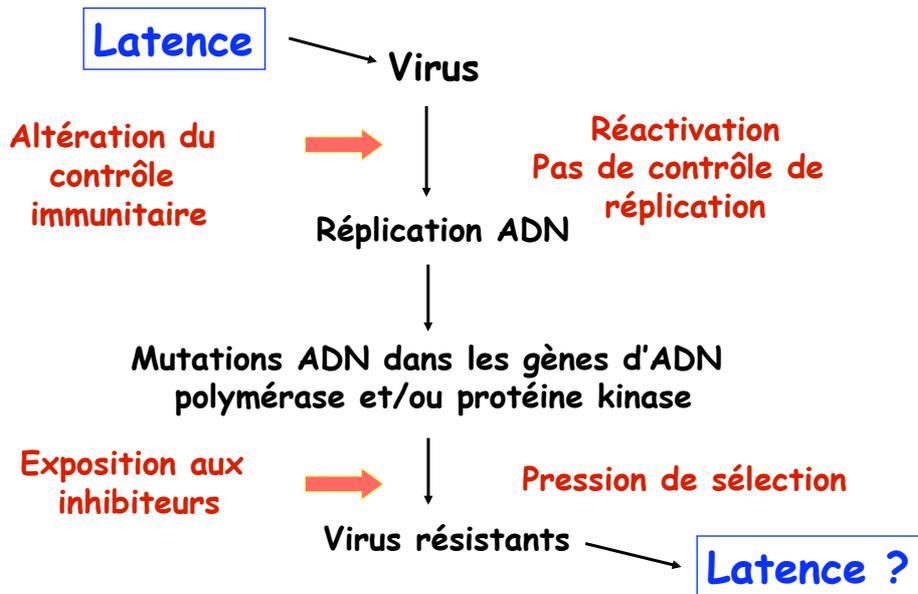
Utilisation de la chimiothérapie antiherpétique

- ! Traitement préventif
 - ! Prévention de l'infection active :
 - ! Primo-infection
 - ! Réactivation
 - ! Ré-infection
 - ! Avant toute infection active diagnostiquée
- ! Traitement anticipé (**preemptive**)
 - ! Traitement de l'infection active diagnostiquée
 - ! Prévention de la maladie
- ! Traitement curatif
 - ! Traitement de la maladie :
 - ! Infection active diagnostiquée
 - ! Atteinte d'un organe ou d'un tissu
- ! Traitement d'entretien
 - ! Consolidation d'un traitement curatif
 - ! Prévention d'une rechute

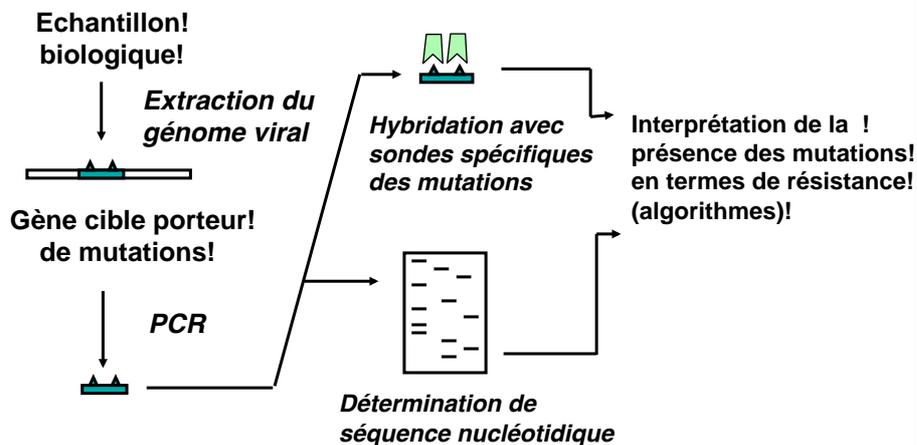
Mécanismes de la résistance aux antiviraux



Emergence et maintien de la résistance



Détection génétique de la résistance



Conclusions

- ! Infections herpétiques fréquentes et chroniques mais bien tolérées en général chez les sujets immunocompétents
- ! Infections opportunistes potentiellement graves chez les sujets immunodéprimés
- ! Techniques virologiques moléculaires performantes pour :
 - ! le diagnostic des infections
 - ! la quantification des charges virales
 - ! les tests de sensibilité aux antiviraux
- ! Chimiothérapie antiherpétique active mais arsenal limité en nombre de molécules et en efficacité
- ! Nécessité de gérer l'émergence de la résistance :
 - ! interpréter et prédire les profils de résistance
 - ! comprendre la relation avec l'immunodépression