

L'actualité bibliographique en infectiologie

CMITT, 9 octobre 2004

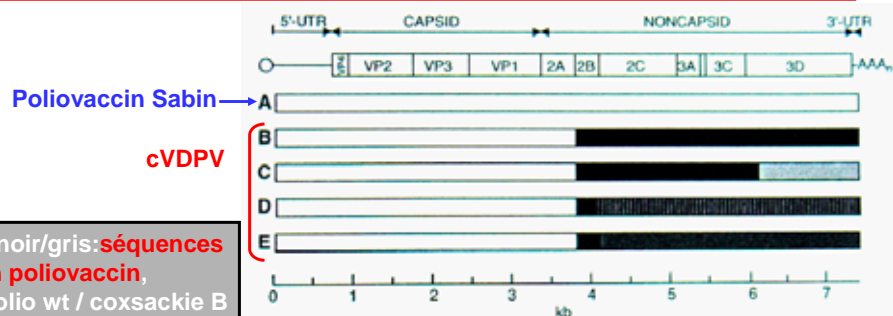
Virologie (hors VIH, VHB et C)

Jean-Marie HURAUX, Pitié-Salpêtrière

Avec le soutien des laboratoires Bristol Meyers-Squibb

Polio, éradication & *circulating vaccine-derived polioviruses*

2000-2002 : cas de **paralysies** par cVDPVs Hispaniola, Philippines, Madagascar



Facteurs de risque : couverture vaccinale insuffisante après élimination du v. sauvage
Avec arrêt de l'épidémie par vaccination massive orale → Prévoir de continuer à vacciner après éradication, si possible par vaccin injectable

L'obstacle à l'éradication de la polio ne viendra pas des cVDPVs mais des **guerres**
Résurgence de paralysies polio en zones libres de polio (10 **pays africains** 2004)

Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge.

Kew OM, Wright PF, Agol VI et al. Bull World Health Organ 2004;82:16-23.

Pathogénie de l'infection à virus Ebola [CIVD, lymphopénie]

Rôle crucial de la GP :

- entrée dans la cellule par fusion-lyse (cf HIV et gp41)
- ballonnisation & détachement des cellules humaines endo- et épithéliales en cc in vitro
- lésions des vaisseaux sanguins des explants en culture in vitro

Mécanismes moléculaires de ces effets de la GP :

- réduction de l'expression des intégrines => détachement des cellules
- dislocation du CMH-I => immuno-évasion
- infection cytotolytique des MΦ => orage cytokinique (IFN- α , - γ , IL-2, IL-10, TNF- α)

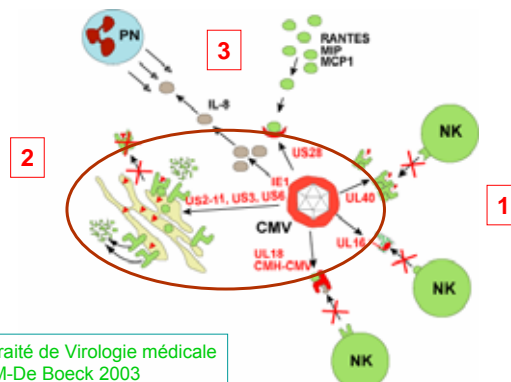
Perspectives :

- inhibiteur de fusion (cf HIV et T-20/Fuseon)
- vaccins antiGP (relative stabilité génétique des filovirus)
 - DNA plasmidique (souris)
 - vecteur Adénovirus -5 défectif AdV5-GP:NP (macaque)
 - VLP virus like particules (controverse)

Ebola virus pathogenesis: implications for vaccines and therapies. Sullivan N, Yang ZY, Nabel GJ. *J Virol.* 2003;77:9733-7. Review.

Le cytomégalovirus humain, champion toute catégorie de l'échappement aux défenses antivirales

- 1/ aux **cellules NK** par **UL16** [inhibe le récepteur d'activation porteur de NKG2D]
par **UL18** [active le récepteur d'inhibition ILT-22]
par **gpUL40** [active le récepteur d'inhibition CD94/NKG2A]
- 2/ aux **λ T CD8+** par **US2, 3, 6, 11** [inhibent l'expression des molécules du **CMH-I**]
- 3/ aux **chimiokines** pro-inflammation par **US28** [internalise RANTES, MIP1 α , MCP1]
- 4/ à l'**apoptose** par **IE1, IE2, UL36, UL37** [interfèrent avec TNF α]



Sophie Alain. Traité de Virologie médicale
Editions ESTEM-De Boeck 2003

Co-évolution sur 200 millions d'années des herpesvirus avec leurs hôtes

" Piratage de gènes " de l'hôte par les virus => leurres, virokinines, virorécepteurs.
Sur 200 gènes du CMV, 10% sont consacrés à cette " **immuno-évasion** " .

Le vaccin n'est pas pour demain, d'où l'importance

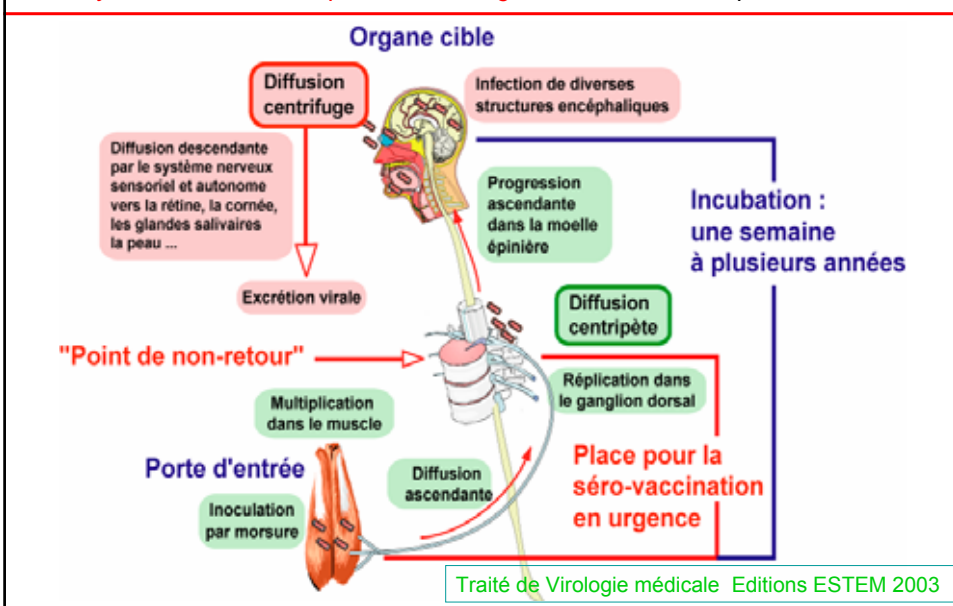
- chez les immunodéprimés, la **chimiothérapie preemptive** (anticipée) par GCV/PFA
- chez les femmes 2^{es} pares, les **mesures d'hygiène** lors des soins au 1^{er} né

L'immunosubversion liée au cytomegalovirus humain. *Droutet E, Gafa V, Le Roy E, Davignon JL. Virologie 2002;6:417-30*

Expression of the UL16 glycoprotein of Human Cytomegalovirus protects the virus- infected cell from attack by natural killer cells.

Vales-Gomez M, Browne H, Reyburn HT. BMC Immunol. 2003;4:4-19

Rabies & other lyssavirus diseases. *Warrell MJ, Warrell DA. Lancet 2004;363:959-69*
Rage humaine en France en 2004: état des lieux & prise en charge. *H Peigue-Lafeuille H Bourhy, D Abiteboul & Groupe de travail Rage du CSHPF. MMI, s/presse*



Par an, 55 000 décès déclarés (enfant 60%), 10 millions d'expositions, la plupart non ou mal vaccinées (Karachy 40% des cas de rage = après vaccin Semple)
7 génotypes. 1= rage classique <= 90% chien. EBL-1 & 2 : 4 cas humains

Discrétion des lésions. Dysfonctionnement des neurotransmetteurs ? Apoptose ?
Récepteurs : r. de l'acétylcholine, r de neurotrophine p75, neural cell adhesion molec
Transport axonal du virus : moteur à dynéine x gp d'env/phosphoprotéine de capsid

Pièges : contaminations inaperçues (enfants, léchage sur peau lésée/muqueuses, Minimorsures par chauve souris); formes paralytiques; incubation 1 semaine à 5 ans
Biopsie de peau RT-PCR www.pasteur.fr

Risque en France : voyage, importation d'animaux, et chauves souris

Vaccin : promotion de la voie ID (Sidéens, PED)
PED : vaccination élargie des enfants, contrôle des décharges, vacciner les chiens comme on l'a fait pour les renards en Europe

Antiviral drug discovery strategy using combinatorial libraries of structurally constrained peptides. Real E, Rain JC, Battaglia V et al. J Virol. 2004;78:7410-7

New drugs and treatment for respiratory syncytial virus. **Maggon K, Barik S. Rev Med Virol. 2004;14:149-68. Review**

RSV-A & RSV-B + clades **Enfant** < 6 mois, **greffé de moelle, vieillard.**
Glycoprotéines **G** (attachement), **F** (fusion), SH => **ac neutralisant** => prévention (± !)
Immunité cellulaire => guérison. **Immunopotentialisation** (v. tué <= défaut d'ac anti-F ?)

Prophylaxie: + par **ac anti-RSV**, dont Palivizumab (anti-F):préma. cardio/pneumopathie

Vaccins : 11 en **développement**
- sous-unitaires (F, G ou M), pour adultes (mais immunogénicité < RSV)
- vivants atténués (intranasal), pour enfant (mais pb de sur ou sous-atténuation)

Ribavirine : ± (Cochrane), actuellement limité aux immunodéprimés et cas sévères
Antisens : **abandonnés** **RNAi :** nouvel espoir ?

Inhibiteurs de fusion, ex BMS-433771 *Orally active fusion inhibitor of RSV. Cianci C, Yu KL, Combrink K et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2448-59*
CI50 = 20nM. Modèle murin : 2 doses de 50mg/kg, la 1ère avant inoculation
=> Baisse de titre de 3,99 à 2,56 log TCID50/g de poumon.

Marché potentiel USA 10⁹ \$/an pour les acmc, et autant pour chaque type de vaccin

Effectiveness over time of varicella vaccine. Vasquez M, LaRussa PS, Gershon AA et al. JAMA 2004;291:851-5.

Etude cas-témoins parmi vingt groupes de praticiens du Connecticut
339 enfants avec varicelle PCR + vs 339 x 2 enfants sans varicelle
Souche Oka administrée entre 12 et 15 mois

| Effacité du vaccin vis-à-vis de la varicelle selon la date | sur la 1 ^{ère} année; | de la 2 ^e à la 8 ^e année; | sur les 8 ans |
|--|--------------------------------|---|---------------|
| | 97 % | 84 % * | 87 % |
| ≥ 15 mo | 99 % | 85 % | 88 % |
| < 15 mo | 73 % * | 81 % | 81 % |

| Sévérité de la varicelle (score médian) | après vaccin | sans vaccin |
|--|--------------|-------------|
| | 3 | 8 |
| Proportion (%) de varicelle bénigne (mild) | 87 | 45 |

=> Protection contre les formes sévères : 98 %

Retarder la date de vaccination 12 à 15 mois => > 15 mois (??)
Deuxième dose de vaccin ? Oui, sans doute, mais quand ?
Efficacité au-delà de 8 années ? Avec et sans rappel par le virus sauvage circulant.

Early assessment of the efficacy of a human papillomavirus type 16 L1 virus-like particle vaccine. Brown DR, Fife KH, Wheeler CM et al. Vaccine 2004;22:2936-42.

35 HPV génitaux. HPV-16 dans 25 % des CIN (cervical intraepithelial neoplasia) de bas grade, 25 % des CIN de haut grade et 50 % des cancers du col. Les infections à HPV guérissent pour la plus part, mais un sous-groupe de femmes avec infection persistante à HPV "oncogènes" [16, 18, 31 ...] sont à risque de cancer du col.
L1 principale protéine de capsid => ac neutralisants spécifiques de type.

| Patients (initial ^{nt} PCR HPV-16 nég) | Vaccinés HPV16 L1 VLP | Témoins |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Suivi 17,4 mois (médiane) | 66 (173,1 person.-an) | 129 (298,1 person-an) |
| Infection HPV-16 (PCR+) | 0 | 15 (5 pour 100 person-an) |

| Protection spécifique de type : | |
|--|-----------------------|
| - sur les 15 cas d'infections à HPV-16 | 10 après HPV11 L1 VLP |
| - sur 26 cas d'infections à HPV-18 | 11 après HPV11 L1 VLP |
| | 9 après HPV16 L1 VLP |

Perspectives : études larges, chez les préadolescents, par vaccins combinés HPV 16+18 (⇔71 % des cancers du col) mieux 16+18+45 (A. subSahara) +31(Amérique Centr. et Sud) +52+58 (⇔87 % des cancers du col)....sans abandon du préservatif !!

Against which HPV types shall we vaccinate and screen? The international perspective
Munoz N, Bisch FX, Castellsague X et al. Int J Cancer 2004;111:278-85 [IARC, Lyon]

Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7: two closely related viruses with different infection profiles in stem cell transplantation recipients. Boutolleau D, Fernandez C, Andre E et al. J Infect Dis 2003;187:179-86. Nantes et Pitié-Salpêtrière

Deux roséolovirus latents dans les λ T CD4+ et les cell.épithéliales des gl. salivaires

78 greffés par cellules souches (26 allo-, 52 auto-greffés) 31 donneurs sains
DNA PBMC PCR en temps réel

| | HHV-6 | HHV-7 |
|----------------------------------|--|----------------------|
| Donneurs sains | 12,9 % [$<$ seuil] | 87,0 % [541] |
| Patients avant greffe | 4,5 % [640] | 43,9 % [1216] |
| Patients après greffe | 39,7 % [1357][pic 60 355 à M1] | 55,1 % [1053] |
| | allo > auto | auto > allo |
| Signes cliniques associés | rash, thrombopénie qt d'ADN > si GVH sévère ou si retard récup. des neutro. > 10³ => ≥ 1 des signes suivants : fièvre, rash, pneumonie, myelosuppr. | aucune manifestation |

Prophylaxie par ValACV (allogreffés) : sans effet sur l'infection à HHV-6 ou HHV-7
 Infect. simultanée par les 2 virus : 30,8 % > coïncidence (HHV-7 potentialise HHV6-?)

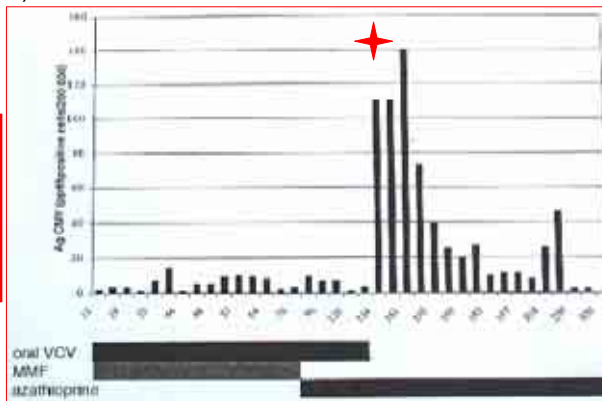
Detection of ganciclovir resistance after valacyclovir-prophylaxis in renal transplant recipients with active cytomegalovirus infection. Alain S, Hantz S, Scieux C et al. J Med Virol 2004;73:566-73. AC11 - ANRS

Phosphorylation de l'ACV par la protéine kinase UL97, comme pour le GCV
 CMV GCV^R sous GCV, surtout si D+R-, CV élevée, forte immunodépression

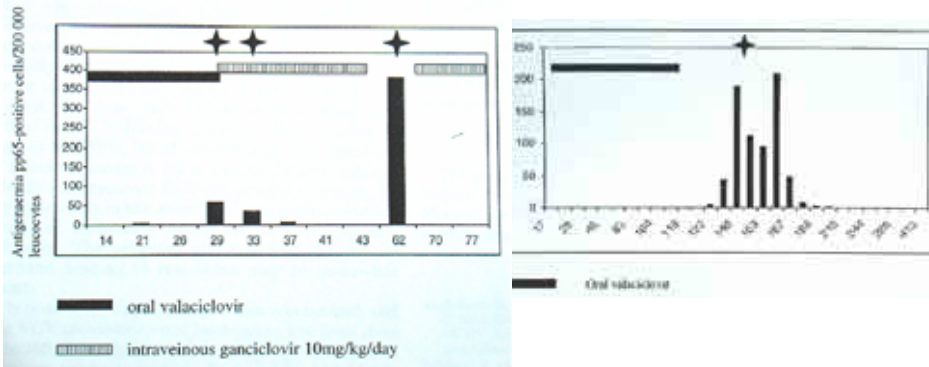
23 greffés de rein, virémie CMV+ sous/après ValACV en prophylaxie (2-8 g/j, selon créatinine x 90-120 j) D+R- 18 pts/23 Symptômes d'infection à CMV : 16 pts/23

★ Séquençage UL97 (2372 pb)

Un seul cas de mutation de résistance Met 460 Ile-J134
 D+R- ValACV dès J3
 Virémie dès J13, durable
 mais faible, nég après J134
Infection asymptomatique



Deux exemples de patients CMV+, sans mutation de résistance dans UL97



Pneumonie à CMV

Infection asymptomatique

Ne pas remettre en question la prophylaxie du CMV par le ValACV !

Mécanisme de l'action préventive de l'ACV, inactif sur l'infection déclarée ?

Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. Leruez-Ville M, Minard V, Lacaille F et al. Clin Infect Dis. 2004;38:45-52

Necker Enfants malades

44 patients immunodéprimés, principalement des enfants dont 21 greffés de moelle, 8 déficits immunitaires congénitaux, greffés de foie + intestin

Trois PCR Hexon, spécifiques des sous-groupes A (séro-type 31), B (3 7 11 14 16 21 34 35) et C (1 2 5 6), sur Plasma EDTA [+prélèvements divers / PCR, culture, IF, latex]

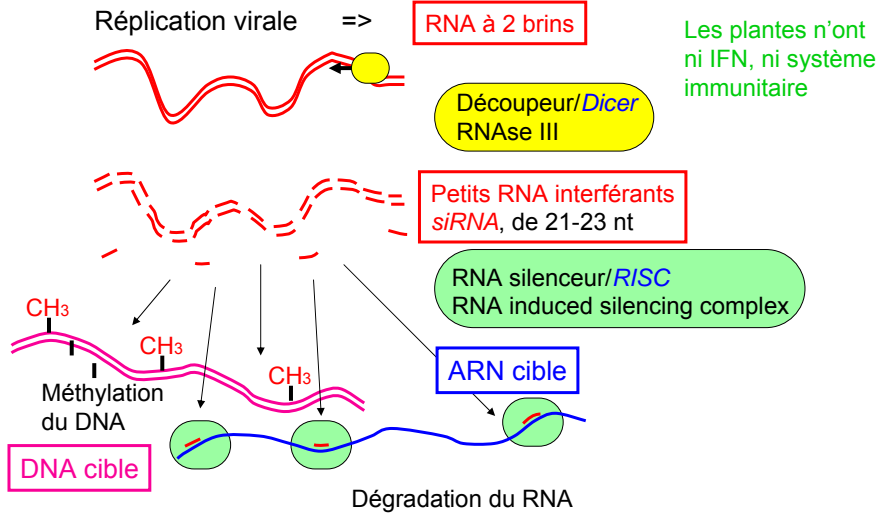
36 patients PCR plasma nég <-> aucune infection AdV disséminée

8 patients PCR plasma + <-> 8 infections disséminées symptomatiques avec signes viscéraux (hépatite 6; pneumonie 5; encéphalite 1) -> Traitement par Cidofovir

| | Charge virale Copies log10/mL Plasma | | |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Avant CDV | 1 ^{re} perfusion | 2 ^e perfusion |
| Guérison (n=5) | 4,8 | - 1,4 | - 3 |
| Décès (n=3) | 6,2 | - 0 | - 0,8 |

Nucleic acid-based immune system: the antiviral potential of mammalian RNA silencing.
Gitlin L, Andino R. *J Virol.* 2003;77:7159-65. Review

L'extinction post-transcriptionnelle de gène, défense des plantes contre les virus



Nous conservons des composants du système d'extinction de gène (*dicer*, *RISC*)

Expériences *in vitro* d'extinction d'oncogènes et de gènes viraux en culture de cellules (RSV, HIV, HPV, HCV, HBV, HAV, poliovirus, grippe, SARS-CoV), avec baisse de titre viral d'un facteur 10 à 200

Applications comme antiviraux à l'homme ?

- durée de l'effet ?
- mutations d'échappement des virus
- **adressage** des siRNA : plasmides, rétrovirus, adénovirus ?

Oligonucléotides antisens & virus : 1331 publications
=> 1 anti-CMV intra-oculaire, le fomivirsén !

Les siRNA sont de remarquables outils de recherche sur la fonction des gènes

Signature génomique : application à l'analyse du SRAS. Lespinats S, Giron A, Chapus C, Deschavanne P, Fertil B. Journées francophones de Virologie 2004

**"Style " d'un génome et linguistique :
analyse de la fréquence des mots de 2, 3, 4, 6 lettres**

ACGCTCTTAGCGCAATCGATCGCATGCAGCTACACATCTCGATCGCCAAATTCT

mot de 2 lettres

mot de 3 lettres

mot de 4 lettres

mot de 6 lettres

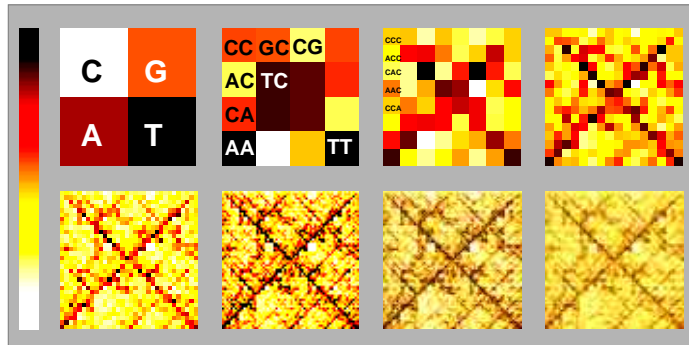
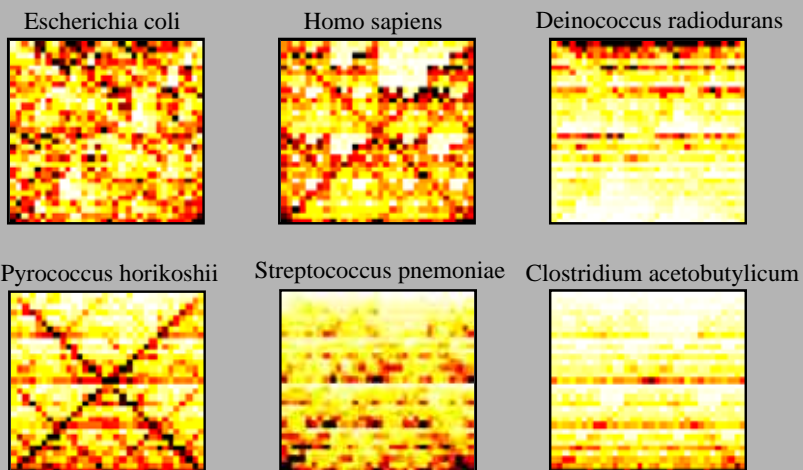


Image fractale, "signature" caractéristiques d'espèce



SRAS-CoV : signature et "distance" aux autres génomes répertoriés

Le coronavirus le plus proche est le PEDV

