

**HSV (ACV-R) et
immunodépression
(infection par le VIH)**

**HSV: quelques
rappels pour
comprendre la
suite....**

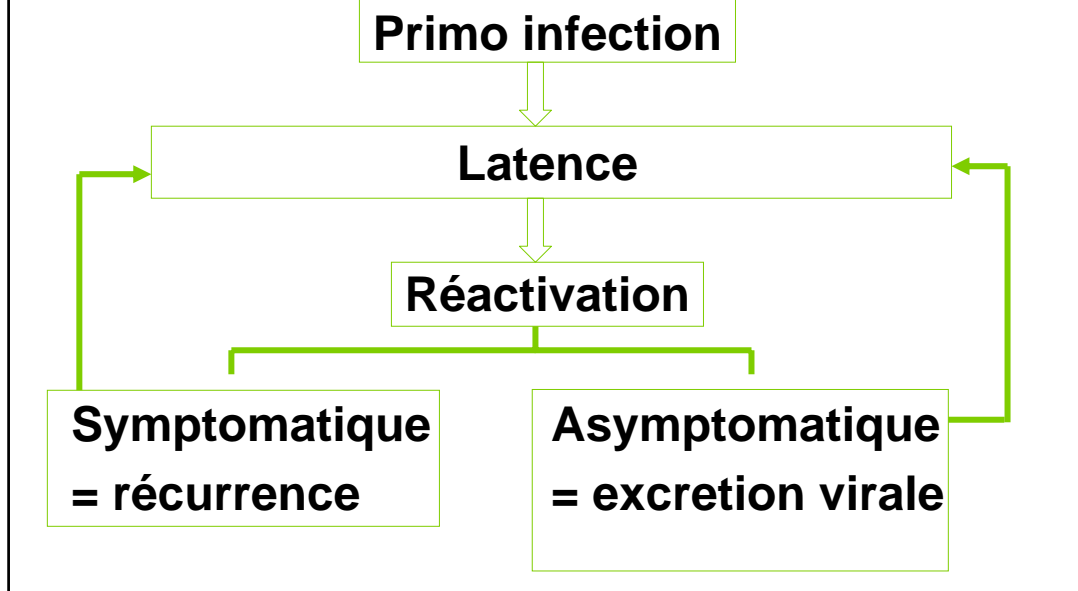
HSV : virologie

	HSV1	HSV2
Localisation	oro facial+++ génital+ (15-40%)	génital+++
Pi génitale	svt plus Σ	svt non Σ ou méconnue
Recurrences génitales	rares	fréquentes

HSV : transmission

- Directe contact cut muqueux (++++++)
- Indirecte nosocomiale (exceptionnelle)
- Indirecte linge de toilette (???????)
- Mère-enfant :
 - . In utéro (hématogène) (virémie)
 - . Accouchement (contact direct)
 - . Post natale (contact direct, nosocomiale)

HSV : Histoire naturelle



HSV : Définition

- **Primo infection = 1er contact (Σ ou non Σ) avec HSV (1 ou 2)**
- **Infection initiale (non primaire) = 1er contact (Σ ou non Σ) avec HSV 1 ou 2 chez personne déjà infecté par HSV 2 ou 1**
- **Récurrence = réactivation clinique HSV1 ou 2**
- **Excrétion virale = détection virale (HSV1 ou 2) Σ (récurrence) ou non Σ (excrétion virale asymptomatique)**

Facteurs déclenchants récurrences herpétiques

- **Infections intercurrentes (boutons de fièvre)**
- **Soleil (herpes solaire)**
- **Menstruations (herpes cathaménial)**
- **Stress**
- **Fatigue**
- **Immunodépression (transplantation d'organe, infection par le VIH.....)**

Ampleur de l'herpes génital en France, en 2000

- 17 millions de personnes infectés HSV1/2 (/30 M de pers 16-55 ans)
- 270.000 personnes avec herpes génital (age moy: 29 ans)
- 1,5 millions de récurrences (80% chez des pts > 6 rec/an)
- 23 millions de jours d'excrétion virale (70% chez des personnes sans signes cliniques)
- 5 cas de décès neo nataux potentiellement imputables

Boelle P et al. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 17-26

Histoire de l'herpes génital

Réduction de la probabilité d'infection par HSV 2 si HSV1 +	30%
Durée moyenne récurrence	8 jours
Durée moyenne maladie	5,7 ans (17% <1 an, 13% : 1-2 ans; 24% : 3-5 ans; 19% : 6-10 ans)
Durée excrétion virale symptomatique	4 jours/épisode


D'après Boelle P et al. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 17-26

HSV: prévalence, facteurs de risque

Prévalence HSV2 pop gle USA

Lieu	Année	N =	Sexe	HSV2
USA	1988-94	13094	6687 F	26%
NHANES III			6407 H	18%
Californie	1985-89	1663	F (18-29ans)	33%
Géorgie	1991-93	589	F (14-19ans)	14%
New Mexico	1989-92	333	F (18-40ans)	29%
Seattle	1989-95	8408	F (25 ans)	32%
Seattle	1989-93	8538	F (25 ans)	28%

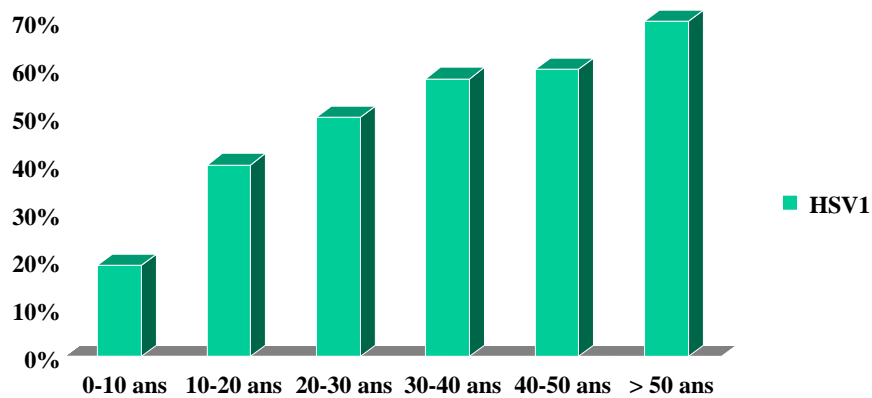
Evolution de la séroprévalence HSV 2 aux USA

Etudes	Année	N =	Prévalence
NHANES II*	1976-1980	28000	16,4%
NHANES III**	1988-1994	40000	21,8%
			 + 30%

*Johnson RE et al. NEJM 1989. 321: 7-12

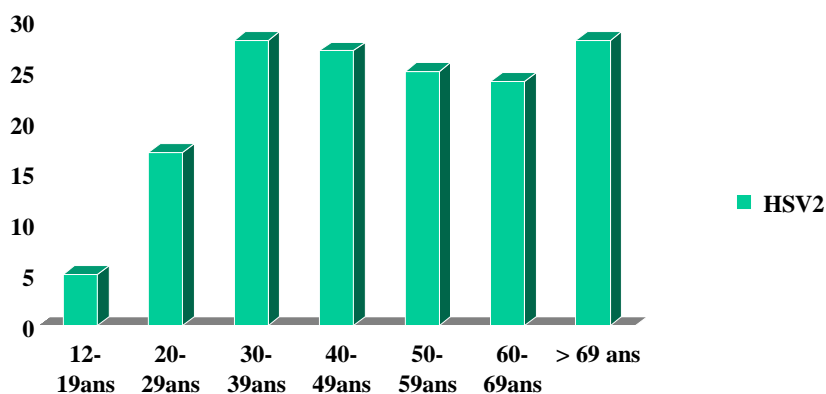
** Fleming DT et al. NEJM 1997; 337: 1105-1111

Séroprévalence HSV1 selon âge aux USA (NHNAES II); 1976-1980; 28000 personnes

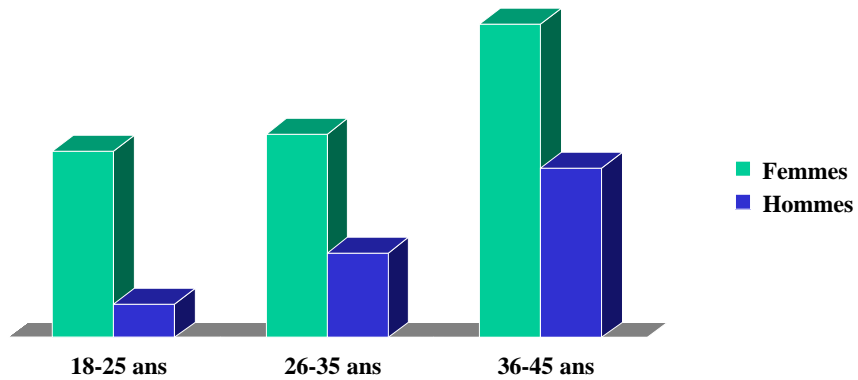


Johnson RE et al. NEJM 1989. 321: 7-12

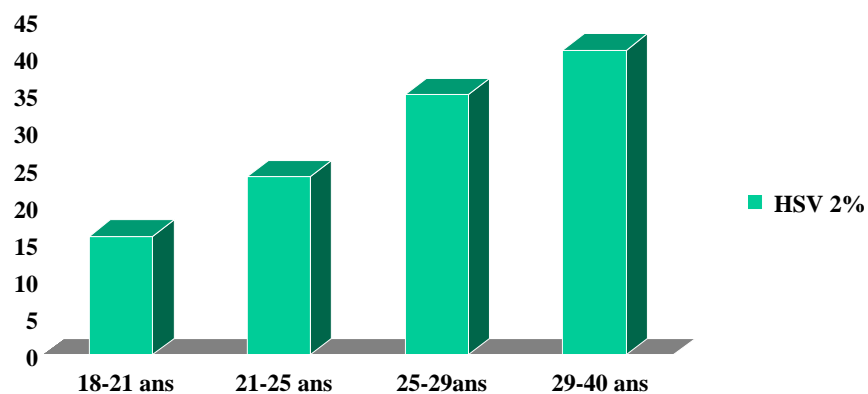
Séroprévalence HSV2 selon âge aux USA (NHNAES III); 1988-1994; 13094 personnes



**Séroprévalence HSV2 selon âge à Seattle
(Washington) 1991-92; 315 F/185H; 18-45 ans**



**Séroprévalence HSV 2 selon âge à
Albuquerque (New Mexico); 1989-92; 333F;
18-40 ans**



Prévalence HSV2 pop gle Europe

Lieu	Année	N =	Sexe	HSV2
Suède	1990-93	1190	F (15-36ans)	21% (4-37)
Norvège	1992-94	961	F (<20->34)	17% (17-35)
Suisse	1997	39F/27H	20-29 ans	5%/3%
		50F/35H	30-50 ans	22%/11%
Allemagne	1996-97	2591F	1- >70 ans	15%
		2467H	1- >70 ans	11%
France	1996	2934 F	35- >55 ans	17,3%
		1478 H	35- >55 ans	13,7%

Prévalence de l'infection à HSV dans la population française (>35 ans)

Age	HSV 1 (M/F)	HSV 2 (M/F)
35-40 ans	- / 58%	- / 15%
40-45 ans	- / 59%	- / 18%
45-50 ans	64% / 66%	12% / 18%
50-55 ans	64% / 68 %	14% / 17%
> 55 ans	70% / 74%	15% / 19%

Malkin JE et al. Sex Transm Infect 2002; 78: 201-203

Facteurs de risque de l'infection à HSV 1 dans la population française (>35 ans)

	Prévalence (= 67%)	P =
Age F (< 40 vs > 55 ans)	58% vs 74%	< 0.01
Age M (< 50 vs > 50 ans)	64% vs 74%	NS
Sexe (M vs F)	66% vs 65%	NS
Niveau éducation (+ vs -)	62% vs 73%	<0.001
Vie maritale vs vie seule	66% vs 64%	NS

Malkin JE et al. Sex Transm Infect 2002; 78: 201-203

Facteurs de risque de l'infection à HSV 2 dans la population française (>35 ans)

	Prévalence (= 17%)	P =
Age F (< 40 vs > 55 ans)	15% vs 19%	NS
Age M (< 50 vs > 50 ans)	12% vs 15%	NS
Sexe (M vs F)	13,7 % vs 17,9 %	<0.001
Niveau éducation (+ vs -)	15% vs 15%	NS
Vie maritale vs vie seule	<15% vs >20%	<0.001

Malkin JE et al. Sex Transm Infect 2002; 78: 201-203

Prévalence de l'infection à HSV 2 dans une clinique parisienne de MST

Age (médiane)	N =	HSV 2 prévalence
	M/F	(EIA, TS, gG2)
31ans (M)/37 (F)	223 M/264F	45% (M)/67% (F)
18-24 ans		53%
25-34 ans		66%
> 35 ans		80%

Janier M et al. Int J STD AIDS 1999; 10: 522-526

Facteurs de risque de l'infection à HSV 2 dans une clinique parisienne de MST

Facteur de risque HSV 2 positif	OR (CI 95)
Sexe féminin	3,37
Age élevé	1,04
Pays d'origine (Afrique centrale)	3,52
ATCD HSV génital	10,9
Infection par HBV	1,9
Infection par HCV	3,9

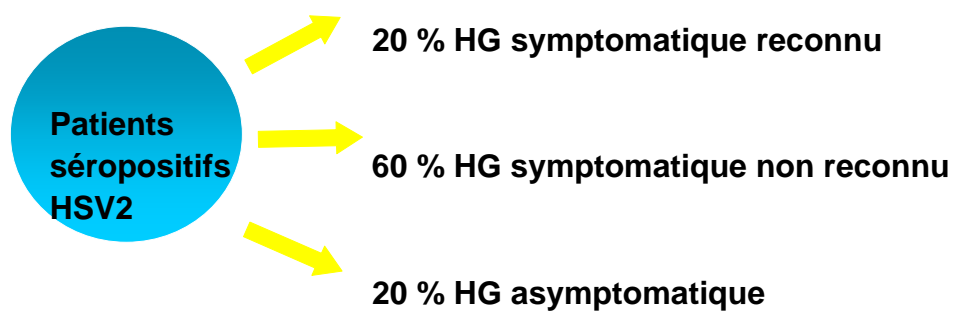
Janier M et al. Int J STD AIDS 1999; 10: 522-526

Facteurs de risque infection HSV2

- **Deux 1ères décennies activité sexuelle**
- **Sexe féminin, précocité du 1er rapport sexuel, nombreux partenaires sexuels, antécédents de MST, infection VIH, niveau socio-économique faible.**
- **Couple sérodiscordant : 8-10 % par an**

**HSV: excrétion
virale
asymptomatique**

HSV: excrétion virale asymptomatique



Corey L. *Sex Transm Dis* 1994;21:S38

Excrétion virale asymptomatique HSV2

	HG = 0 (53 pt)	HG + (90 pts)	P =
Récurrences	63% (autodg)	77%	
HSV 2 + (génital)	Cult + : 72%	PCR +: 80%	
Fréquence récurrences	3/an (0-21)	8,2/an (0-30)	< 0.001
Durée récurrences	3 jours (0-21 jrs)	5 jours (1-53 jrs)	< 0.001

Wald A et al. *NEJM* 2000; 342: 844-850

Excrétion virale asymptomatique

- **Mode de transmission HSV1 et HSV2**
- **Fréquence :**
 - . Année qui suit la Pi
 - . 7 jours avant récurrence
 - . 7 jours après récurrence
 - . Femme ≥ 6 récurrences/an
- **Asymptomatique \neq méconnue**
si information : 60 % des pts identifient récurrence

Excrétion virale asymptomatique

« Although asymptomatic HSV shedding may make oral and genital sex as risky as Russian roulette, it is hoped that future research will help make sex less risky and facilitate control on the ongoing epidemic of genital herpes »

Stanberry LR. Clin Infect Dis 2000. 30: 269-270

Epidémiologie actuelle

- Diminution régulière de la prévalence HSV1 -----
-- augmentation des adultes susceptibles
- Augmentation régulière de la prévalence HSV 2 au cours des 30 dernières années aux USA =
« situation épidémique »
- Importance des porteurs sains (excrétion virale plus ou moins asymptomatique) dans la dissémination du virus ---- prévention
- Co infection VIH, ID -----clinique, traitement

HSV et VIH, Conséquences cliniques

HSV C°/o Immunodéprimé

- Fréquent
- Récidivant
- Bipolaire
- Cutané
- Chronique
- Résistant Aciclovir

Virémie et primo-infections HSV

- 32 enfants(16 F, 16 M), 19 mois (9-44mois)
- Gingivostomatite aigüe primaire
- HSV 1 (culture +) chez tous les patients
- Sérologie positive HSV 1: 35%
- Virémie HSV 1 (PCR) positive (72 heures après le début, 24-216 heures): 33%

→ **Hépatites, encéphalites, méningites (Mollaret, primo-infection associée)**

Harel L et al. Clin Infect Dis 2004; 39: 636-640

Hépatite herpétique : terrain(n=52 cas)

- Transplanté : 9
- Corticostéroïdes (≠ Tr) : 10
- **Grossesse : 9**
- Brûlé : 2
- Cancer : 7
- Inhalation anesthésie : 4
- Divers : 3 (1 sida)
- Aucun : 8

(Kaufman, CID 1997;24:334-338)

Herpès disséminé et grossesse (n=27 cas)

- Age pte = 23 ans (17 - 43 ans)
- Age grossesse = 28 sem (12 - 37 sem)
(19 cas : 3ème Tr ; 6 : 2ème Tr; 1 : 1er Tr)
- HSV + (22 cas) : HSV1 = 36 % ; HSV2 = 64 %
- Primo-infection/manif = 10/27 ; inconnu = 6/27 ; récurrence = 1/27

(Young et al ; Clin Inf Dis 1996;22:51-58)

Clinique : hépatite herpétique

« The clinical picture of HSV hepatitis is usually fulminant, resembling septic shock more than herpetic failure »

(Kaufman et al ; CID 1997;24:334-338)

Hépatite HSV : clinique (n=52 cas)

- **Fièvre : 82 %**
- **Douleurs abdominales (HCD) : 33 %**
- **Nausées et/ou vomissements : 18 %**
- **Erosions orales : 27 %**
- **Erosions génitales : 31 %**
- **Erosions orales et génitales : 4 %**
- **Hépatomégalie : 45 %**
- **Ictère : 0 %**

(Kaufman et al;CID 1997;24:334-338)

HSV disséminé c° F. enceinte : clinique (n=27 cas)

- Fièvre : 100 %
- Erosions muqueuses + : 59 % (16/27)
- Erosions muqueuses - : 41 % (11/27)
- Encéphalite = 15 (55%)
- Hépatite = 19 (70%)
- CIVD = 15 (55%)

(Young et al ; CID 1996;22:51-56)

Hépatite HSV : biologie (n = 52 cas)

- GB < 5000/mm³ : 43 %
- Plaq < 150 000/mm³ : 45 %
- CIVD : 35 %
- Cytolyse majeure
- Cholestase mineure

(Kaufman et al;CID 1997;24:334-338)

HSV disséminé c% F. enceinte : biologie (n=27 cas)

	HSV1	HSV2	Inconnu
N =	8	14	5
Hépatite (n=19;70%)	3	12 (85%)	4
Encéphalite (n=15;55%)	5(62%)	4	3
CIVD (n=15;55%)	1	8 (57%)	3

(Young et al;CID 1996;22:51-56)

Hépatite HSV : triade

- **Fièvre élevée**
- **Cytolyse majeure**
- **Leucopénie**

→ **HSV ?**

Hépatite HSV : pronostic (n = 52 cas)

- Diagnostic évoqué avant le décès :
12/52 (23 %)
- Patients traités par antiviral : 9/52 (17 %)
- MORTALITE > 80 %
Pts traités : 5/9 (55 %)

(Kaufman et al;CID 1997;24:334-338)

HSV disséminé c% F. enceinte : pronostic (n = 27 cas)

	Mortalité mère	Mortalité enfant
Pts non traités acv (n=20)	14 (75%)	13 (69%)
Pts traités par ACV (n=7)	0	0
Total (n=27)	14 (48%)	13 (43%)

(Young et al;CID 1996;22:50-56)

HSV: conséquences cliniques

- HSV: cause de + en + fréquente d'UG
- HSV1: cause de + en + fréquente d'herpes génital:
- Immunodépression: formes atypiques, formes résistantes à l'aciclovir
- Atopie: formes diffuses (*eczema herpeticum*)
- Grossesse: formes disséminées, hépatites herpétiques

HSV: Traitement

Effet du traitement antiviral sur l'herpes génital

Traitement curatif (épisode sympto)

- Durée excrétion virale 2 jrs / épisode (-50%)
- Durée des lésions 4,7 jrs / épisode (-27%)

Traitement préventif (pts >6 rec/an)

- Excrétion virale asymptomatique - 85%
- Fréquence des récurrences - 80%

Boelle P et al. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 17-26

Traitement récurrences génitales (1)

- **Bénéfice limité (diminution du délai de guérison de 1 à 2 jrs) → « le jury propose de ne traiter les récurrences qu'en cas de gêne ou de risque de contagion »**
- **aciclovir : 200 mg x5/jr x5 jrs PO**
- **valaciclovir : 1000 mg/jr x5 jrs PO**
- **famciclovir : 125 mgx2/jr x5 jrs PO**

Conférence de consensus;23/11/2001, Boulogne

Traitement récurrences génitales (2)

« Le jury recommande que les malades disposent sur prescription médicale d'aciclovir ou de valaciclovir de façon à commencer le traitement dès les premiers symptômes ».

Conférence de consensus;23/11/2001, Boulogne

Hépatite HSV : traitement

= aciclovir IV 15 mg/kg/jr

expérience clinique limitée

9 pts hépatite HSV : 5 décès (55%)

7 F. enceintes avec HSV disséminé :

0 décès (0%)

→ TRAITEMENT PRECOCE

Transmission sexuelle VACV (1 gr/jr) vs placebo

		VACV 500 mg/jr x8m	Placebo	RR (Ci 95)
	N=	743	741	
	F	32 %	32 %	
	Durée RS	2 ans	2 ans	
Transm.	HSV2 clin	4 (0.5%)	16 (2.2%)	0.25(0.08-0.75) [p=0,01]
Part. sex	HSV2+	14 (1.9%)	27 (3.6%)	0.52 (0.3-0.9) [p=0,04]

L. Corey - N. Engl.J. Med. 2004, 350 : 11-20

Transmission sexuelle VACV (1 gr/jr) vs placebo

		VACV 500 mg/jr x8m	Placebo	RR (Ci 95)
	N=	743	741	
	F	32 %	32 %	
	Durée RS	2 ans	2 ans	
Recurrence ± sympt C% parten	HSV2 PCR+	2.9% jrs 19/39(48%)	10.8% jrs 41/50(82%)	< 0,001 0,60(0,4-0,8)
Source	HSV2 reccu	0,11/mois 288/743 jrs (38%)	0,40/mois 573/741 jrs (77%)	< 0,001

L. Corey - N. Engl.J. Med. 2004, 350 : 11-20

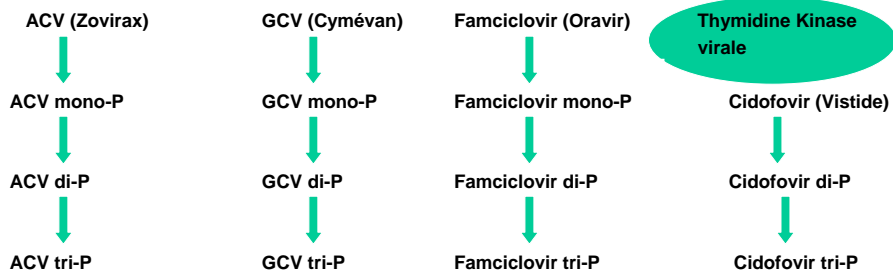
FdR acquisition HSV2 couples discordants analyse multivariée

	Acquisition HSV2	P=
VACV (vs P)	0,52 (0.27-0.99)	0.05
Sexe F	3,50 (1.8-6.7)	<0.001
Nb RS	1.73 (1.12-2.67)	0.01
Durée RS < 2ans(vs>2 ans)	2.06 (1.03-4.12)	0.04

L. Corey - N. Engl.J. Med. 2004, 350 : 11-20

HSV et VIH: conséquences thérapeutiques

Cible moléculaire des antiherpétiques



ADN POLYMERASE VIRALE

Foscarnet
(Foscavir)

Prévalence HSV ACV-R

	Références	Prévalence
Immunocompétent	Nugier, 1992	0.45% (3/666)
	Christophers 1998	0.1-0.6%
	Danve 2004	0.32% (6/1990)
Immunodéprimé	Englund 1990	4.7%
	Christophers 1998	6.3%
VIH	Wright, 2003	5.4%
	Morfin, 2003	3.5%
	Danve, 2004	4.2%
Bone marrow transpl	Wade, 1983	4.1%
Stem cell transplant	Chen, 2000	7.1%
	Danve, 2004	10.9%

HSV-ACV-R aux USA

HSV 2 ACV-R (15/2088) & FdR	VIH - : 3/1644 (0,18%; 0,04-0,53)	VIH + : 12/226 (5,3%; 2,7-9)
HSV recurrence	0,09	0,01
Ever use ACV	0,005	0,001
Current ACV use	< 0,001	0,42
Oral ACV	1	0,002
Topical ACV	< 0,001	0,29

Reyes M et al. Arch intern Med 2003; 163: 76-80

Herpès génital : résistances (IC 50 \geq 2 μ g/ml)

- 15 HSV-2 ACV-R (12 VIH + : 5.3 % ; 3 VIH nég. : 0.18 %).
→ ACV-R très rare dans la population générale
- Toujours des herpès récidivants, aucun cas de HSV-1 R
→ l'impact clinique faible
- FdR HSV-ACV-R :
 - . chez VIH +: durée plus longue (p < 0.001), CD4 bas (p < 0.05); aciclovir oral (p = 0.001)
 - . chez VIH négatifs aciclovir topique (p = 0.001)
- Aciclovir topique devrait être évité

Reyes M et al. Arch. Intern. Med. 2003, 163 : 76-80

HSV – ACV-R et VIH

- Immunodépression variable
- Chronique
- Crouteux, hyperkératosique
- Cutané
- Résistant ACV, VACV, GCV, FCV
- Sensible Foscarnet, Cidofovir

Traitement HSV-ACV-R = foscarnet

- Étude comparative foscarnet vs vidarabine
- HSV cutaneo muqueux acyclovir-resistant
- AIDS patients
- Foscarnet (40mg/kg X 3 IV) (n=8) vs Vidarabine (15 mg/kg IV) (n=6) , 10-24 jours
- Foscarnet: Guérison chez tous les patients
- Vidarabine : Echech chez tous les patients

Safrin S et al. N Engl J Med 1991; 325: 551-5.

HSV-ACV-R : cidofovir IV, 5 mg/kg/sem

- H, 48 ans, Zaire, VIH +
- CD4 +: 150/mm³
- HG HSV 2, 24 mois
- ACV, VACV, Fos
- ACV-R et Fos-R in vitro (R phénotypique)
- Amélioration à J 15
- Cicatrisation en 6 sem!
- H, 36 ans, LMA (M4)
- Transplanté moelle
- Oral, HSV 1, 1^{re}?
- ACV, FOS, GCV
- ACV-R et Fos-R in vitro (R phénotypique)
- Amélioration à J 21
- Cicatrisation ??

Saint Leger E et al. Ann Dermatol Venereol 2001; 128:1-3

LoPresti AE et al. Clin Infect Dis 1998; 26: 512-513

cidofovir gel, 1%; 1/jr, 2-4 sem

12 patients* VIH +	Verrues (n = 4)	Molluscum (n = 4)	HSV-ACV-R (n = 3 F)
Réponse	2 RC (récidive)	2 RC, 2 RP (puis CDV IV)	0
Intolérance	1 (érosion S3)	2 (érosion J 15, inflam J 12)	1 (douleurs J3)
Echec	2 (CD4 < 100/mm ³)	0	3

* : 1 patient avec condylomes (echec et intolérance à S 1)

Toutous-Trellu L et al. Ann Dermatol Venereol 2004; 131: 445-449

Utilisation du cidofovir gel/pommade

- 1 % cidofovir (3% p% verrues?, plantes?)
- 4 heures par jour (rincer), 5 jrs/7 (repos WE)
- Eviter pansement occlusif
- Pendant 2 semaines, surveillance clinique +++
- Prolonger 2 semaines supplémentaires si absence de cicatrisation
- Guérison à 4 semaines
- Résistance non décrite

Snoeck R. Communication personnelle

Valaciclovir, récurrences HSV, VIH

	Placebo	VACV 1gr/jr
N =	99	194
Age	40	42
CD4+/mm ³	312 (2-1535)	316 (3-1442)
HAART	94%	93%
Recurr/an	5 (4-24)	5 (4-40)

DeJesus E et al. J Infect Dis 2003; 188: 1009-1016

Valaciclovir, récurrences HSV, VIH

Recurrence-free (M 6)	Placebo (n = 99)	Vacv, 1gr/jr (n = 194)	RR (CI95) (P =)
Herpes génital (clinique)	26 %	65 %	2.5 (1.7-3.5) < 0.001
HG (culture+)	39 %	71 %	1.8 (1.4-2.3) < 0.001
Herpes oral	62 %	76 %	1.2 (1.04-1.4) = 0.006

DeJesus E et al. J Infect Dis 2003; 188: 1009-1016

Mieux vaut prévenir que guérir

-  **Abstinence**
-  **Condom**
-  **Fidélité réciproque**