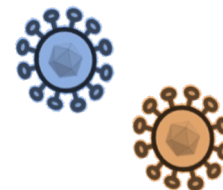


Infections du système nerveux central HSV : quelles nouveautés pour ces vieux virus ?

Sonia BURREL (sonia.burrel@aphp.fr)

Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière - C. Foix
AP-HP, Sorbonne Université, Inserm UMR_S1136, Equipe 3 THERAVIR
Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (iPLESP)

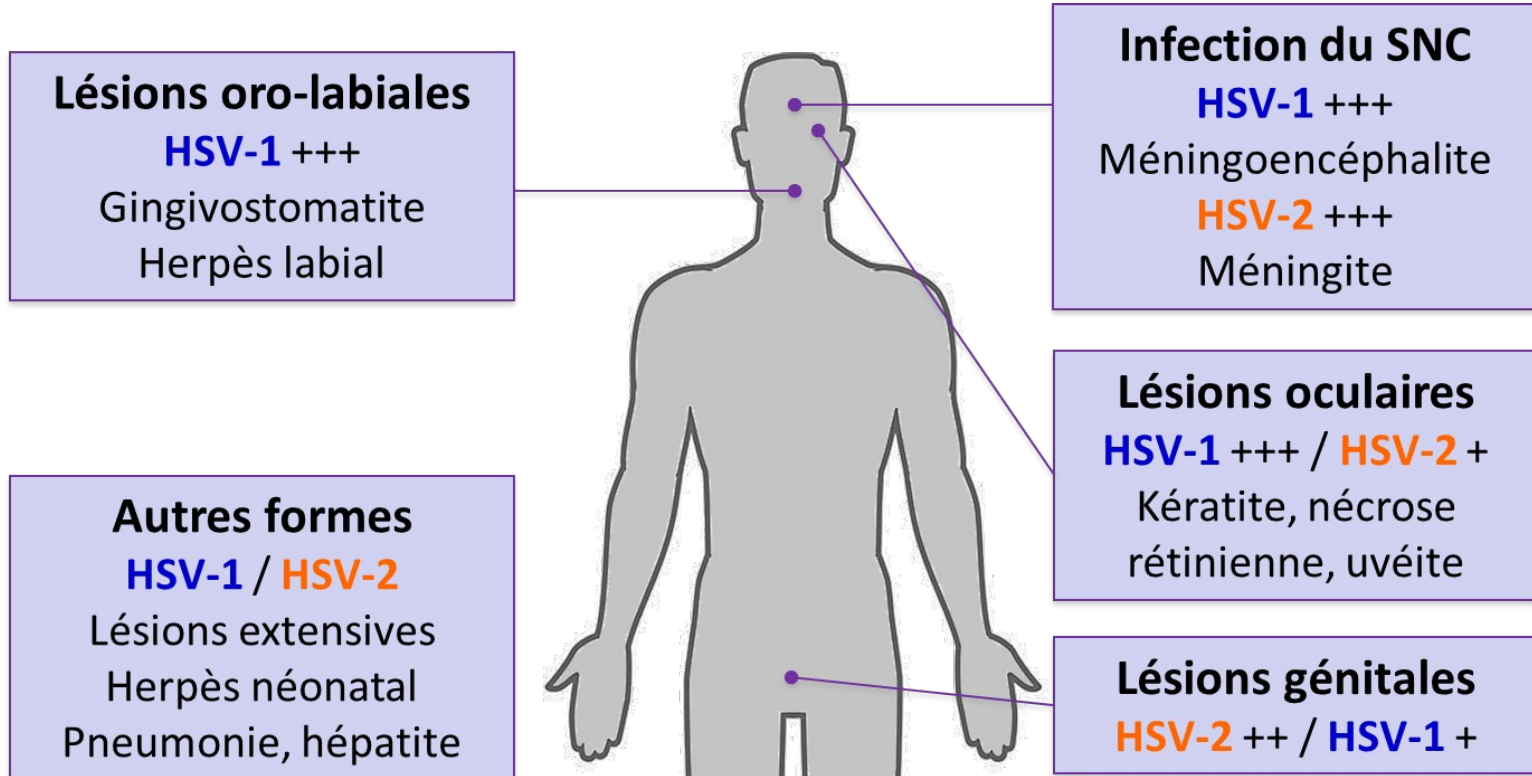


Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

pour cette présentation

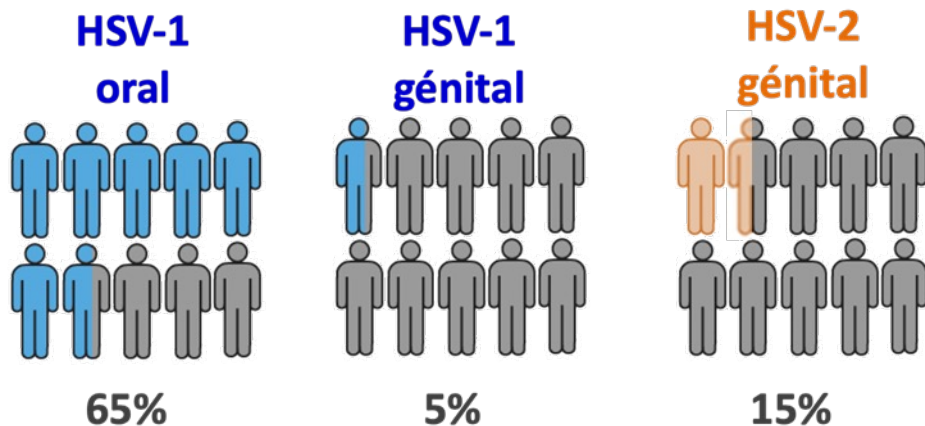
- Intérêts financiers : **aucun**
- Liens durables ou permanents : **aucun**
- Interventions ponctuelles : **aucun**
- Intérêts indirects : **aucun**

Virus herpes simplex (HSV)



Virus herpes simplex (HSV)

Séroprévalences mondiales (2016)



En France :

HSV-1 : ♀ (66%) = ♂ (65%)

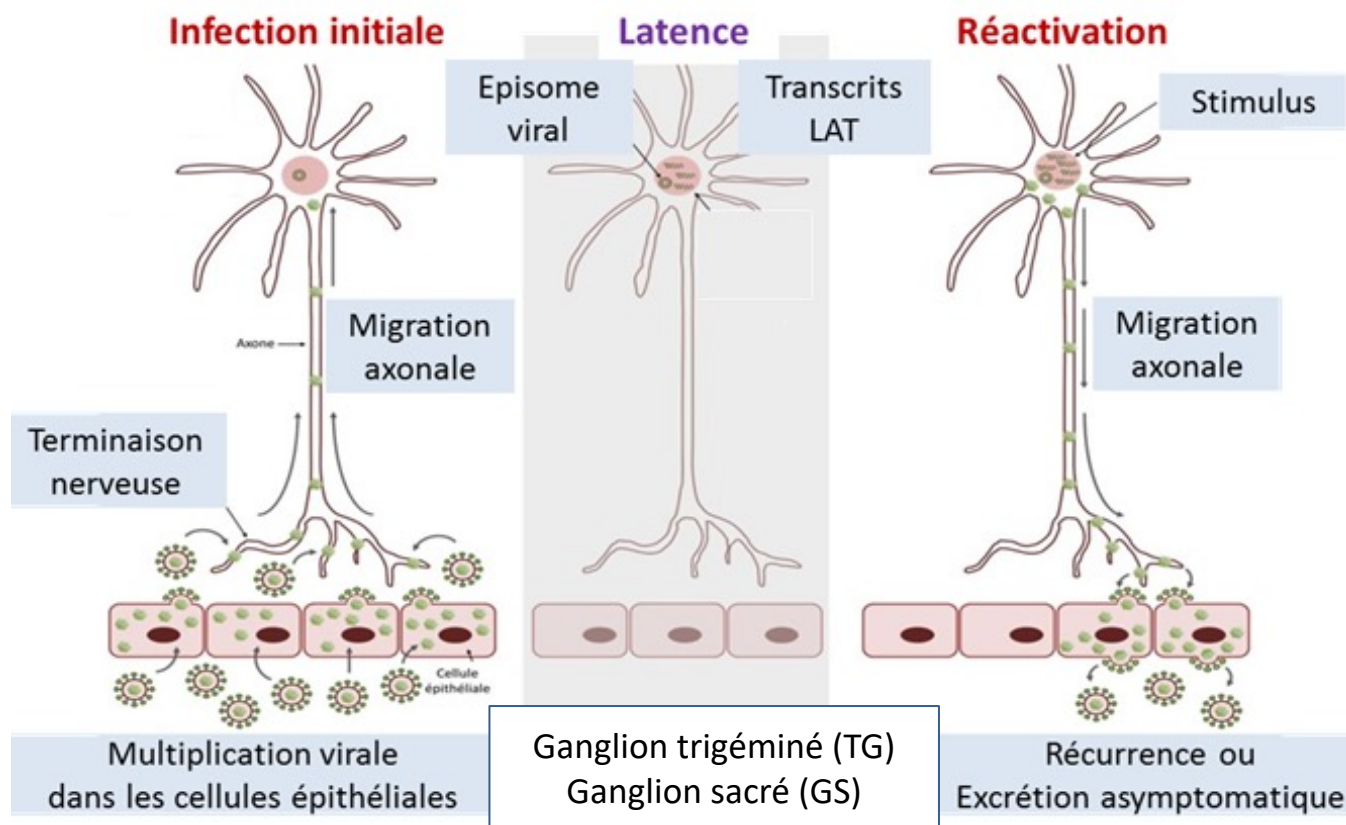
HSV-2 : ♀ (18%) > ♂ (14%)

HSV-1 très présent la population !

Physiopathologie générale de l'infection par les HSV

Infection
LATENTE

Infection
LYTIQUE





Encéphalite à **HSV-1** / Méningite à **HSV-2**

Epidémiologie

Physiopathologie et pouvoir pathogène

Données du CNR Herpèsvirus en France

Prédispositions génétiques

Traitement antiviral



Complications de l'infection par **HSV-1**

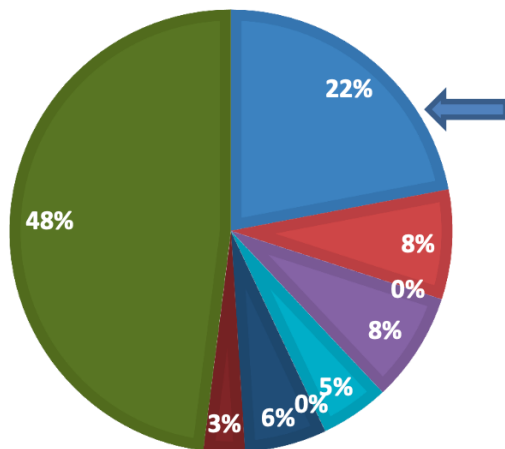
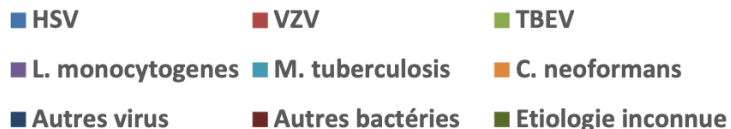
Encéphalite auto-immune

Lien entre Alzheimer et HSV-1

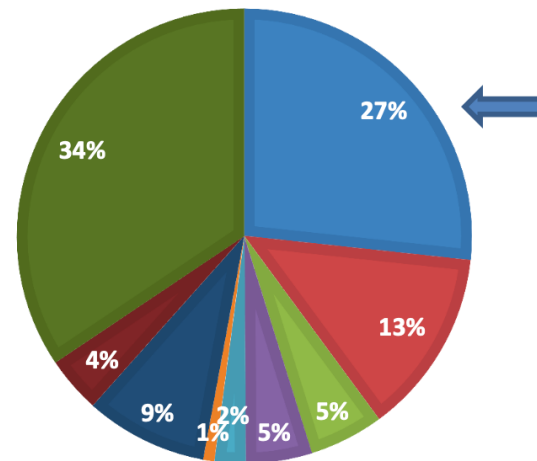
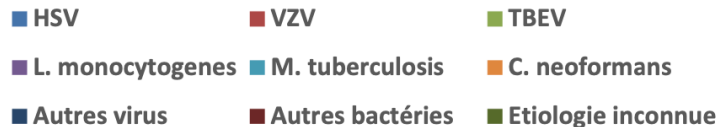


Epidémiologie des encéphalites

Etude prospective en 2007 (253 individus)



Etude prospective 2016-2019 (494 individus)



HSV-1 >> **VZV** > **EV** (**HSV-2** rare)

Meilleure identification des étiologies, ↑ VZV et TBEV

Encéphalite herpétique (EH)

> 95% des cas dus au **HSV-1**

HSV-2 EH néonatale

Enfants (30%), <5 ans → Infection initiale

Adultes (70%), >50 ans → Réactivation (2/3)

♀ = ♂

Mortalité > 70 % / forte morbidité

Incidence générale :

2-6 cas/millions d'habitants/an

Méningite herpétique

> 95% des cas dus au **HSV-2**

Liée à herpès génital

Adultes +++

Infection initiale ou réactivation

♀ > ♂

Formes modérées, bonne évolution

Incidence générale :

~ 7 cas/millions d'habitants/an

Pouvoir pathogène

HSV-1 ≠ **HSV-2**

Neurovirulence =

multiplication dans le système nerveux

Ex : protéine virale γ 34.5

Structures et fonctions différentes
entre **HSV-1** et **HSV-2**

→ **Pouvoir pathogène différent**

Wilcox et Longnecker, Plos Pathogens, 2016.

Neuroinvasion =

accès du virus au système nerveux

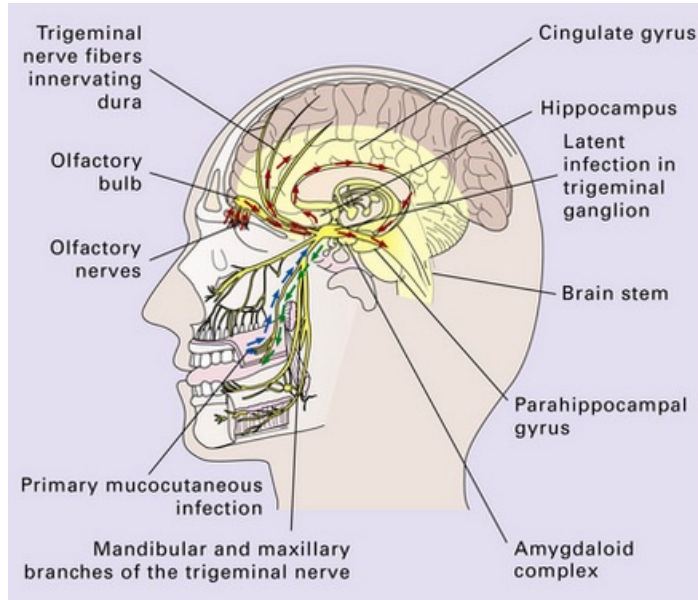
Ex : neurones TG plus permissifs
pour le **HSV-1**

neurones GS plus permissifs
pour le **HSV-2**

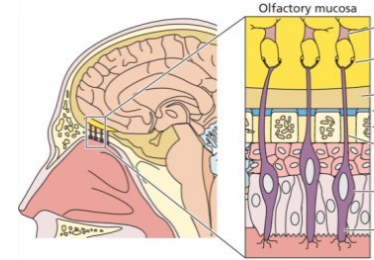
→ **Accès différents au SNC**

*Marcocci et al., Trends in Microbiology, 2020 ;
Rozenberg, Virologie, 2020.*

Neuroinvasion : encéphalite à HSV-1



- possible routes of entry into central nervous system
- primary mucocutaneous infection and establishment of latent infection in primary sensory ganglion
- recurrent mucocutaneous infections



Accès au SNC :

- **Par le bulbe/nerf olfactif**

Atteinte directe (temporo-frontale)

- Après réactivation dans le TG

Atteinte tronc cérébral (<5%)

- Par la voie hématogène

Formes occipitales/pariétales ?

Réactivation locale SNC (latence *in situ*)

Neuroinvasion : méningite à **HSV-2**

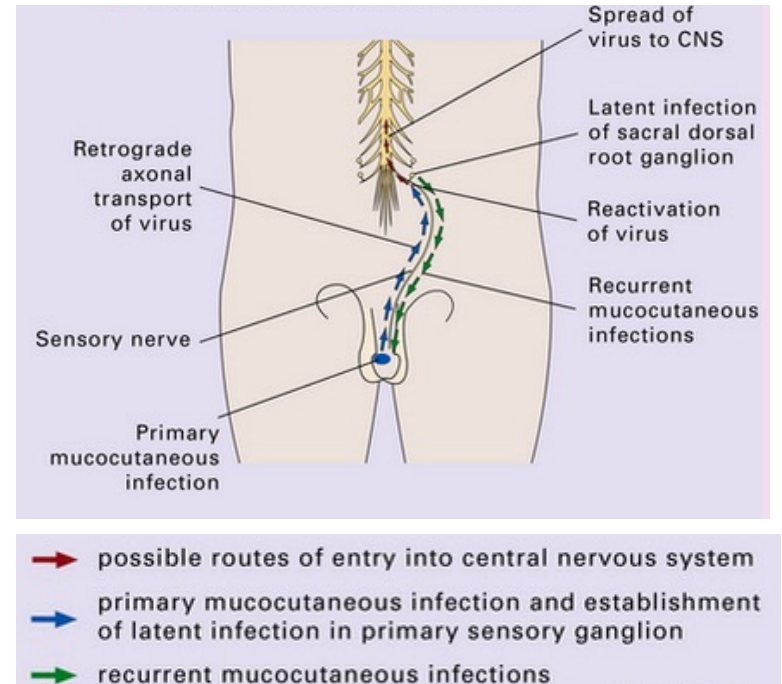
Accès au SNC :

- Après réactivation dans le GS
puis invasion méningée

HSV-1 possible au niveau génital

Multiplication **HSV-2** dans GS > **HSV-1**

Méningite à **HSV-1** exceptionnelle



Infections du SNC par les HSV ... *In vivo* en France ...



Etude rétrospective **RetroAlpha14-18**
(infections du SNC par HSV/VZV)

48 laboratoires

(janvier 2014 - décembre 2018)

37 CHU et 8 CH, 1 hôpital militaire

2 LABM

Analyse des données
biologiques/virologiques et cliniques

181 555 patients avec LCS testé par PCR pour **HSV-1** et **HSV-2**

2014-2018

1 237 (0,7%) **HSV-1** +
819 (0,5%) **HSV-2** +

Incidences estimées, en accord avec la littérature
(cas/million d'habitants/an) :

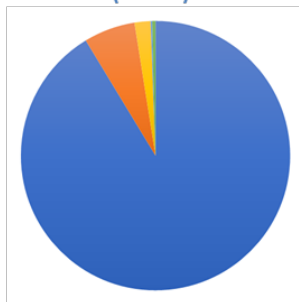
HSV-1 : 3,7

Whitley, 2006

HSV-2 : 2,5

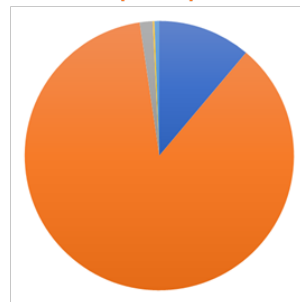
Thaarup Skove et al., 2021

HSV-1
(n=518)



Encéphalite : 91,3%
Méningite : 6,2%
Epilepsie : 1,9%

HSV-2
(n=389)



Méningite: 85,9%
Encéphalite : 11,1%
Méningoradiculite : 1,5%

Diagnostic clinique disponible :
N = 907 patients (≥ 10 ans)

Encéphalite **HSV-1** >>> **HSV-2**

Méningite **HSV-2** >>> **HSV-1**



Biologie du LCS

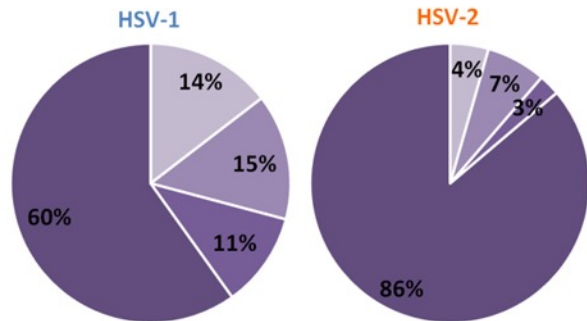
	HSV-1	HSV-2	Valeur P
Leucocytes (cellules/mm ³), médiane [IQR]	37 [2-138]	270 [79-531]	< 0,001
Protéines (g/L), médiane [IQR]	0,68 [0,20-1,05]	1,00 [0,72-1,40]	< 0,001

Ihekwa et al., 2008

Critères de Reller non retrouvés :
(pas de pléïocytose + protéinorachie normale)

14% des LCS **HSV-1** +

4% des LCS **HSV-2** +



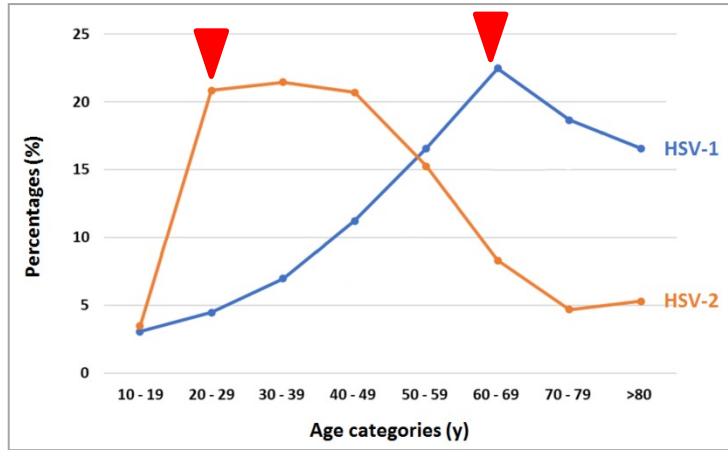
- Aucun
- Pléïocytose ≥ 5 cel./mm³
- Protéines > 0,5 g/L
- Pléïocytose et protéines

Erdem et al., 2017 ; Saraya et al., 2016 ; Albert et al., 2019.



Qui est concerné ?

!! Exclusion des patients pédiatriques (< 10 ans) !!



HSV-1 > 50 ans et **HSV-2** < 50 ans

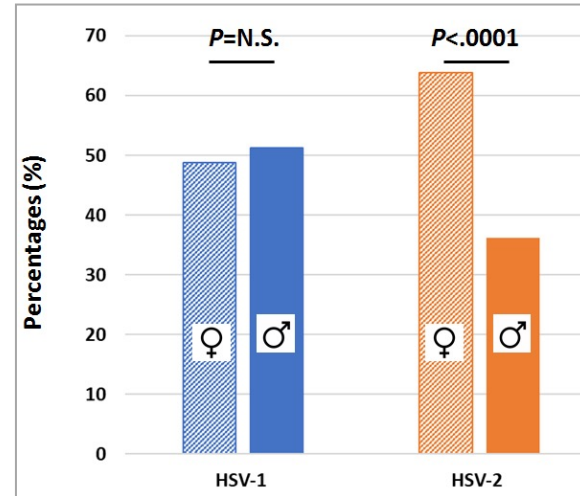
Puchhammer-Stöckl et al., 2012.

HSV-1 : ♀ = ♂

Whitley, 2006 ; Puchhammer-Stöckl et al., 2012.

HSV-2 : ♀ >> ♂

Ihekwa et al., 2008 ; Puchhammer-Stöckl et al., 2012.

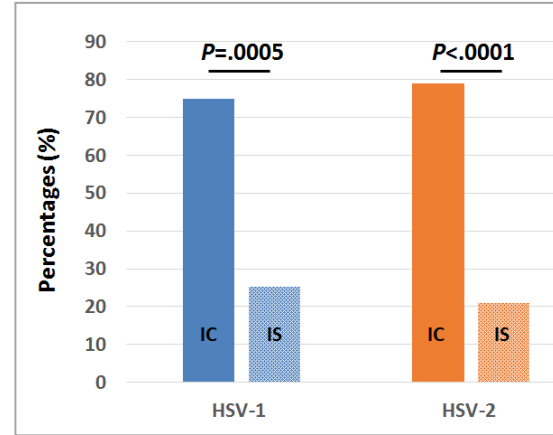




Qui est concerné ?

L'immunodépression ne favorise pas
les infections du SNC par les HSV !

Whitley, 2006 ; Miller et al., 2013.

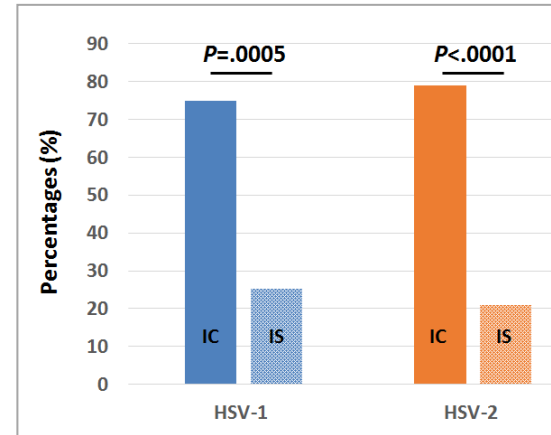




Qui est concerné ?

L'immunodépression ne favorise pas
les infections du SNC par les HSV !

Whitley, 2006 ; Miller et al., 2013.



Prédispositions génétiques :

Encéphalite HSV-1

- Défaut de l'immunité innée
- Mutations dans les gènes impliqués dans la voie de signalisation **TLR3** (synthèse IFN type I)
- Neuroinvasion/virulence du **HSV-1** facilitée

Méningite HSV-2

- Mutations dans les gènes impliqués dans **l'autophagie**
- Multiplication du **HSV-2** facilitée
- Nombreuses récurrences de méningite

Traitement antiviral

Encéphalite HSV-1

Aciclovir (ACV) IV = référence

10 mg/kg/8h (ajustée à la fonction rénale)

Statut : selon IC ou ID = 14 j ou 21 j

Si évolution favorable = pas de contrôle

Si défavorable = prolonger ACV ?

Recherche résistance / complications ?

Recommandations SPILF (2017)

Stahl et al., Med Mal Infect, 2017

Mêmes recommandations IDSA (USA) et BIA (UK)

Méningite HSV-2

Aucun traitement consensuel !

Etude de pratiques en cours

(collègues cliniciens danois)

Selon contexte :

VACV curatif *per os* (1g 3x/j) 7-10 j,

ACV IV selon forme clinique

VACV préventif : ↓ herpès génital
↓ méningites récurrentes ?

Aurelius et al., CID, 2012 ; Jakobsen et al., CID, 2022.

STI Treatment Guidelines, CDC, 2021.

Cas de résistance du **HSV-1** aux antiviraux ?

Seulement 3 cas rapportés à ce jour ! Uniquement des individus ID !

Schepers et al., JCV, 2014 (traitement anti-TNF) ; Kakiuchi et al., JCM, 2013 (nouveau-né) ; Karrash et al., J Neurol Sci, 2018 (LLC).

Données du CNR Herpèsvirus (Pitié-Salpêtrière), période 2008-2021 :

36 LCS reçus (25 patients)

11 analysés soit 30% (charge virale suffisante) = aucun cas de résistance !

Très peu probable ... notamment si patient IC !

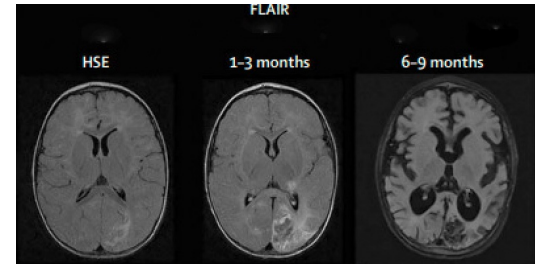
Encéphalite auto-immune post-EH

« **Rechute** » au décours d'une EH avec PCR HSV négative !

5-25% des cas, enfants > adultes (♀ ++)

Délai : ~ 1-2 mois post-EH

Troubles dyskinésiques/mémoire/épilepsie



Enfant 11 mois, encéphalite AI
(ac anti-NMDAR) post-EH

Auto-anticorps anti-NMDA récepteur (anti-NMDAR) +++

Destruction neuronale par HSV → exposition « nouveaux » antigènes du soi → réponse auto-immune

Traitement : immunothérapie (antiviral inutile)

HSV-1 et Maladie d'Alzheimer

Maladie d'Alzheimer (MA) = démence neuro-dégénérative

50 millions de cas dans le monde → 70 millions en 2030

Perte de mémoire puis troubles cognitifs globaux

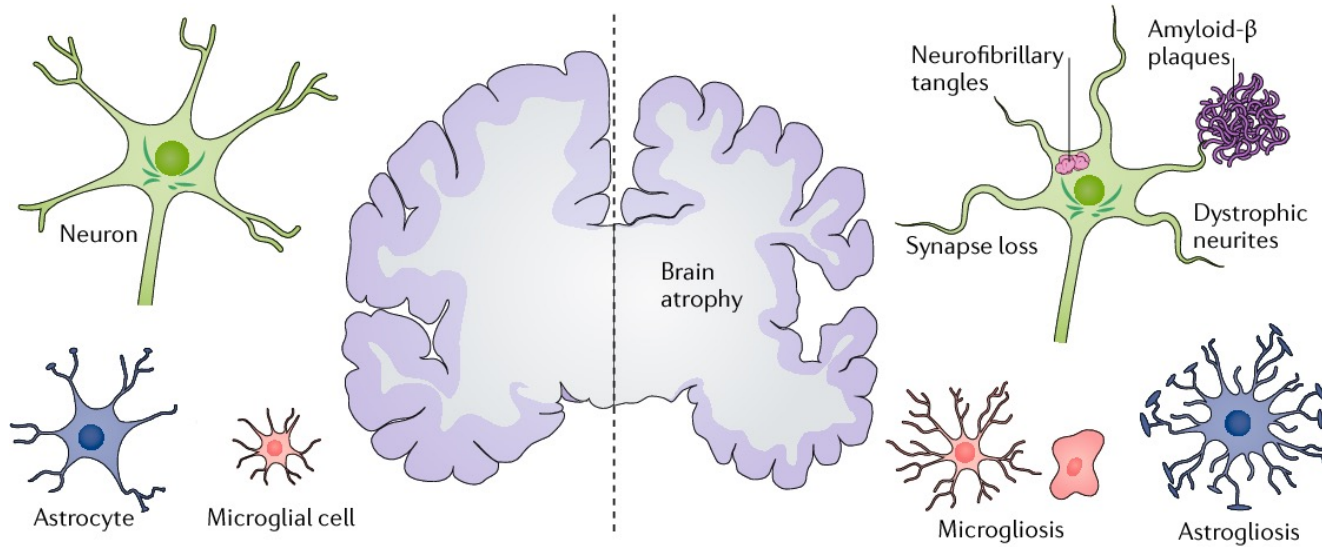
95% des cas > 65 ans = forme sporadique ; étiologie multifactorielle

Facteur de risque génétique **allèle ApoE-4** → x15 (homozyg.) ou x3 (hétérozyg.)

Aucun traitement étiologique, traitement symptomatique/psychotropes

Quel rôle du HSV-1 dans le développement de MA ?

Pathogenèse cérébrale au cours de la MA



- Dépôts extra-cellulaires de peptide β -amyloïde
- Accumulation intra-cellulaire de la protéine Tau hyperphosphorylée
- Neuro-inflammation



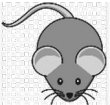
→ **perte de neurones et gliose réactionnelle**

Quel rôle pour **HSV-1** dans la MA ?

Hypothèse = réactivation locale du virus latent dans le SNC

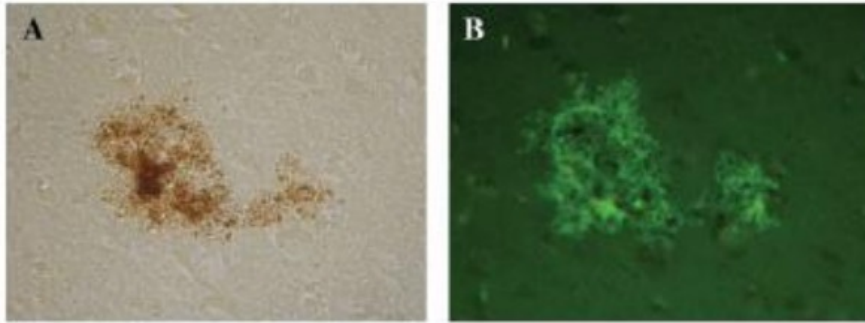
- Dommages neuronaux et neuroinflammation induite
- ↑ dépôts peptide β -amyloïde et ↑ phosphorylation de la protéine Tau

Arguments principaux ?

- Infection latente prouvée dans le cerveau (modèle murin) 
- **HSV-1** dans le SNC d'individus MA > asymptomatiques (post-mortem) 
- En présence du **HSV-1** (modèles murin et cellulaire) :
 - ↑ dépôts de peptide β -amyloïde et ↑ protéine Tau phosphorylée 

Autres arguments

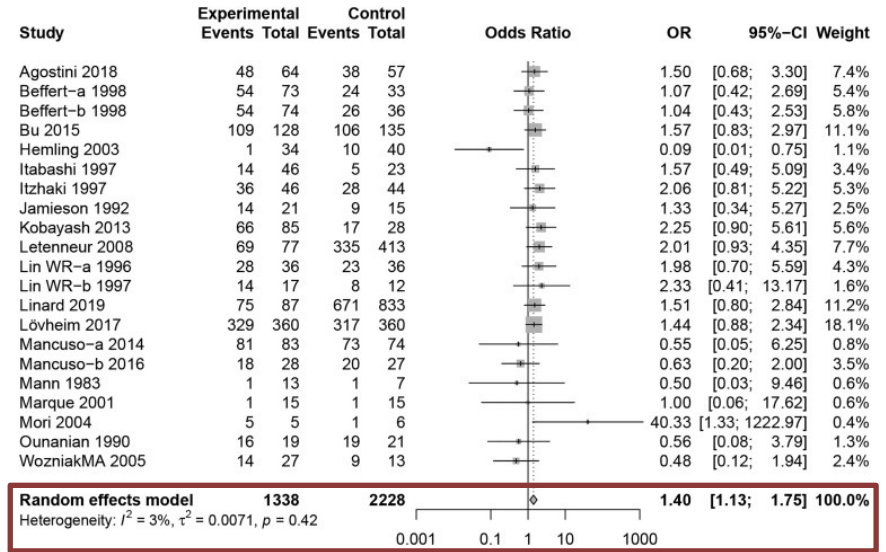
PCR et antigènes **HSV-1** +
dans les dépôts de peptide β -amyloïde



Détection de l'ADN **HSV-1** par hybridation *in situ* (panel A) et des plaques amyloïdes (panel B, marquage fluorescent)

Wozniak M et al., *J Pathology*, 2009.

↑ du risque de MA dans la population âgée
avec détection d'IgM/IgG anti-HSV



Méta-analyse 21 études
Séropositivité HSV
OR = 1,40 [IC95% : 1,13-1,75]

Letenneur et al., *PLoS ONE*, 2008 ;
Wu et al., *J Clin Neurosci*, 2020.

Liens entre **HSV-1** / ApoE-4 / MA ?

HSV-1 et ApoE-4 :

Allèle ApoE-4 significativement associé à des lésions orales plus importantes

Pas d'impact du génotype ApoE sur les lésions génitales liées au **HSV-2**

*Koelle et al., Sex Transm Infect, 2010 ;
Itzhaki RF, Vaccines, 2021.*

HSV-1 / ApoE-4 / MA :

- 65% séroprévalence **HSV-1 oral** → 25-30% porteurs ApoE-4
- Plus fort risque de développer MA si **HSV-1** séropositif et porteur ApoE-4

IgM positives OR = 3,68 [IC95% : 1,08-12,55]

Linard et al., Alzheimers Dement, 2022.

IgG titre élevé OR = 3,28 [IC95% : 1,19-9,03]



Ce qu'il faut retenir ...

- **Pouvoir pathogène SNC** : **HSV-1** (encéphalite) \neq **HSV-2** (méningite)
- Tropisme neuronal, neuroinvasion et neurovirulence : **HSV-1** \neq **HSV-2**
- **Prédisposition génétique** : **HSV-1** (voie IFN) / **HSV-2** (autophagie)
- **Critères de Reller** : encéphalite **HSV-1** = NON / méningite **HSV-2** = OUI
- **Traitement** : encéphalite **HSV-1** = OK / méningite **HSV-2** = pas de consensus
- Complications à distance (1-2 mois) post-EH : **encéphalite auto-immune**
- **HSV-1** est un des facteurs de risque de développer une MA (multifactorielle)

Merci de votre attention

Service de Virologie
APHP. SU Pitié-Salpêtrière

CNR Herpèsvirus (HSV)
Dr David Boutolleau

Equipe THERAVIR, iPLESP
Inserm UMR_S1136



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE - CHARLES FOIX



sonia.burrel@aphp.fr

