

# L'actualité bibliographique en infectiologie

CMITT, 9 octobre 2004

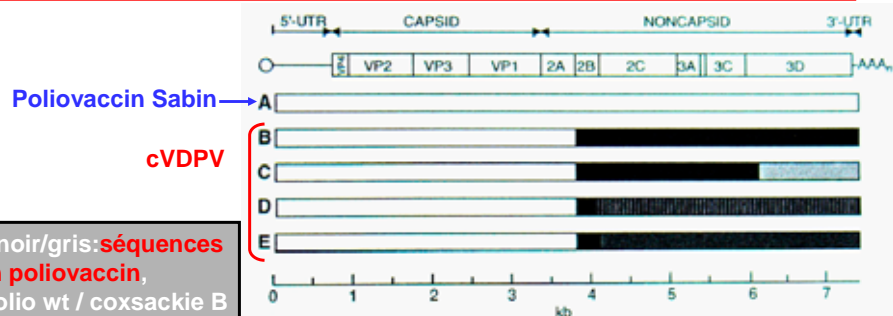
Virologie (hors VIH, VHB et C)

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- $\alpha$ , - $\gamma$ , IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ )

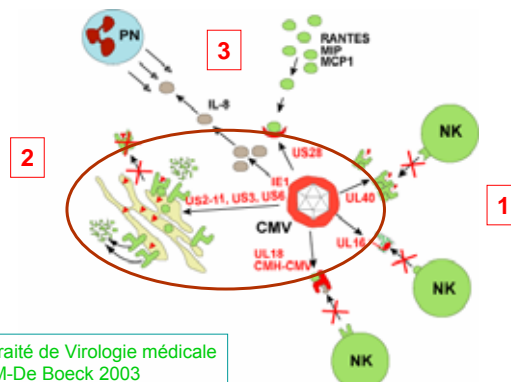
### Perspectives :

- 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  **$\lambda$ 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 $\alpha$ , MCP1]
- 4/ à l'**apoptose** par **IE1, IE2, UL36, UL37** [interfèrent avec TNF $\alpha$ ]



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

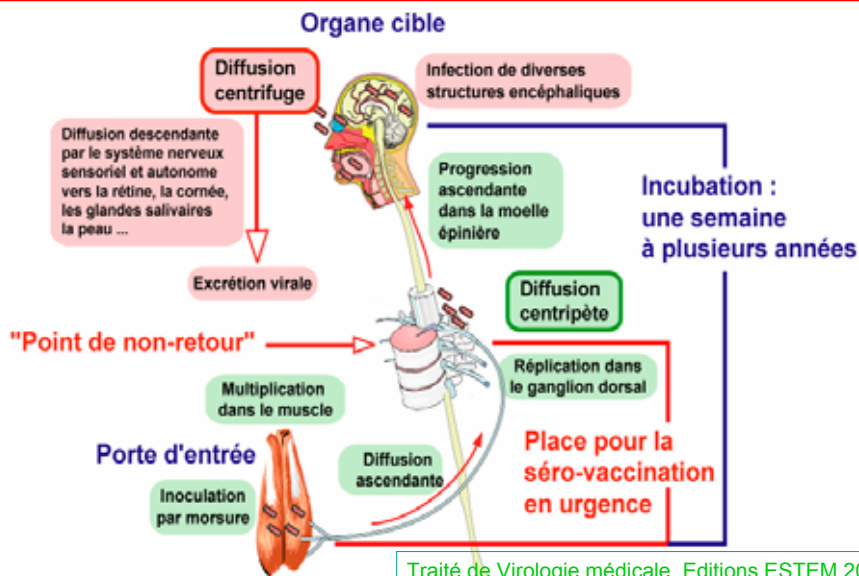
- chez les immunodéprimés, la chimiothérapie *preemptive* (anticipée) par GCV/PFA
- chez les femmes 2<sup>es</sup> pares, les mesures d'hygiène lors des soins au 1<sup>er</sup> né

*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 Simple)  
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](http://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 10<sup>9</sup> \$/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

Efficacité du vaccin vis-à-vis de la varicelle selon la date	sur la 1 <sup>ère</sup> année; de la 2 <sup>e</sup> à la 8 <sup>e</sup> année; sur les 8 ans		
	≥ 15 mo	< 15 mo	
	97 %	73 % *	87 %
	99 %	85 %	88 %
		81 %	81 %

	après vaccin	sans vaccin
Sévérité de la varicelle (score médian)	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 <sup>nt</sup> 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
	% de Pts ADN+ [quantité d'ADN médiane EqCop/10 <sup>6</sup> PBMC]	% de Pts ADN+ [quantité d'ADN médiane EqCop/10 <sup>6</sup> PBMC]
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. > 10 <sup>3</sup> => ≥ 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-?)

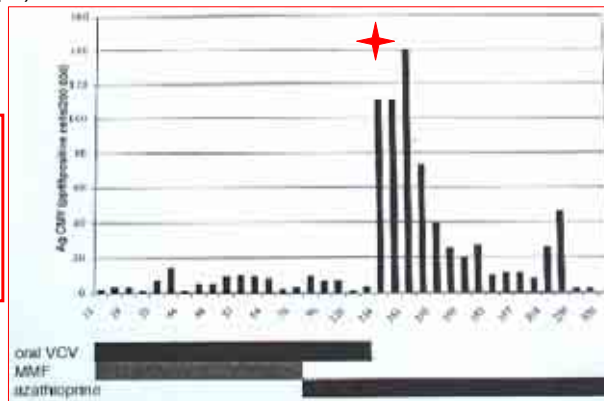
*Detection of ganciclovir resistance after valacyclovir-prophylaxis in renal transplant recipients with active cytomegalovirus infection. Alain S, Hantz S, Scieux C et al. J Med Virol 2004;73:566-73. AC11 - ANRS*

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

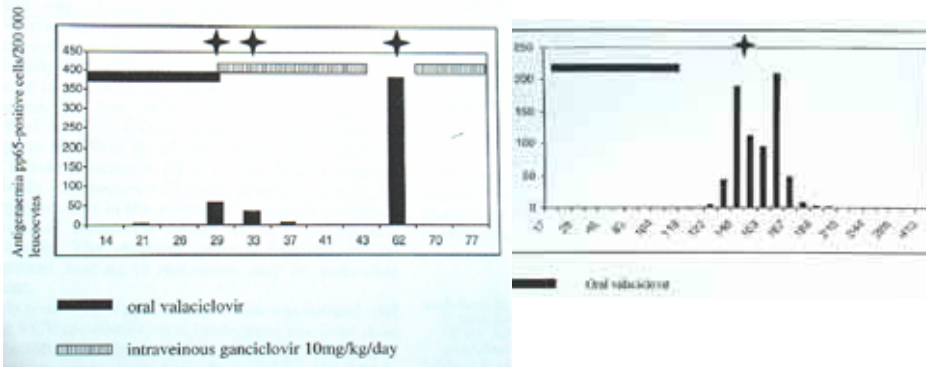
23 greffés de rein, virémie CMV+ sous/après ValACV en prophylaxie (2-8 g/j, selon créatinine x 90-120 j) D+R- 18 pts/23 Symptômes d'infection à CMV : 16 pts/23

★ 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]

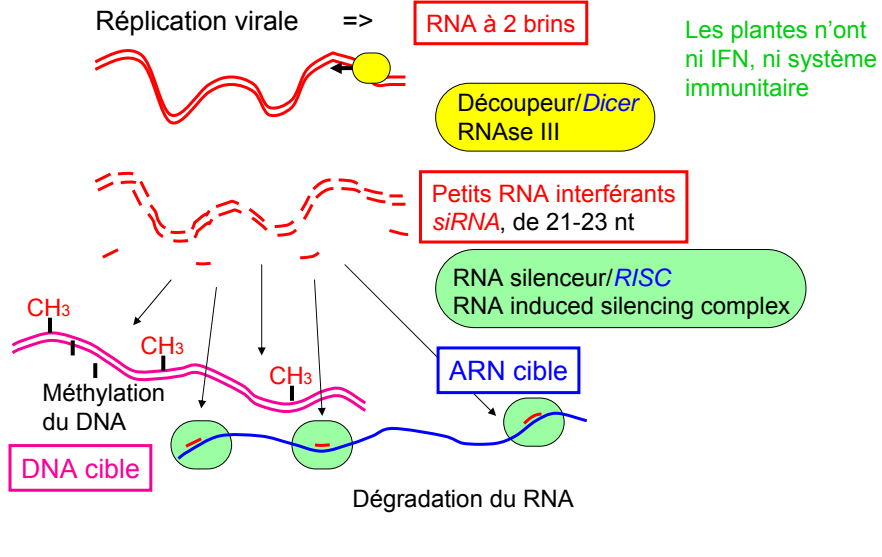
36 patients PCR plasma nég <-> aucune infection AdV disséminée

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 <sup>re</sup> perfusion	2 <sup>e</sup> 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 fomivirsen !

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**

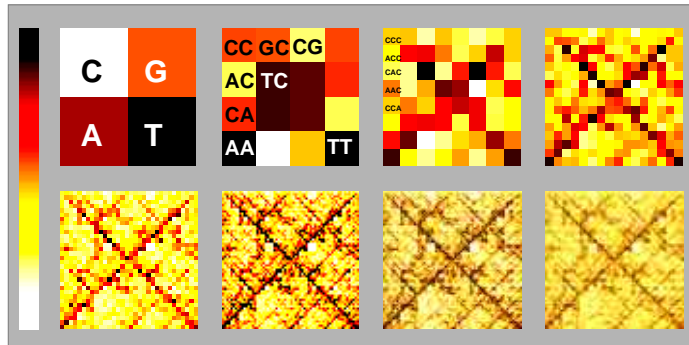
ACGCTCTTAGCGCAATCGATCGCATGCAGCTACACATCTCGATCGCCAAATTCT

mot de 2 lettres

mot de 3 lettres

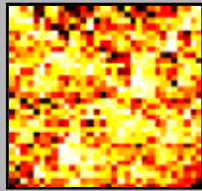
mot de 4 lettres

mot de 6 lettres

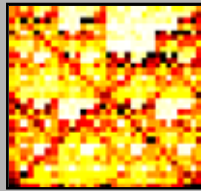


**Image fractale, "signature" caractéristiques d'espèce**

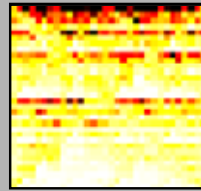
Escherichia coli



Homo sapiens



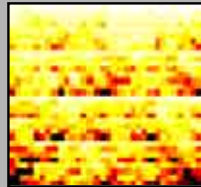
Deinococcus radiodurans



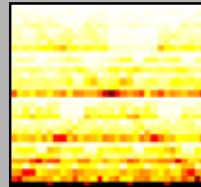
Pyrococcus horikoshii



Streptococcus pneumoniae



Clostridium acetobutylicum



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

Le coronavirus le plus proche est le PEDV

