

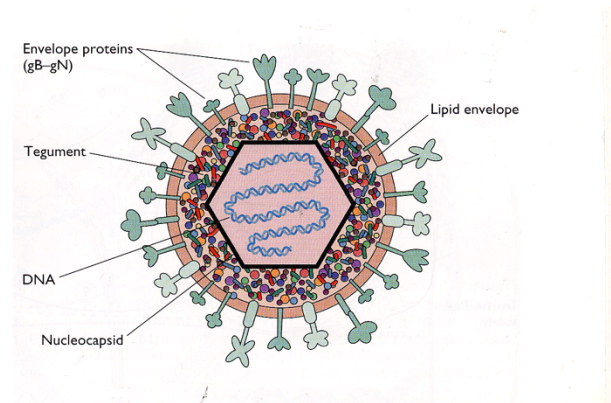
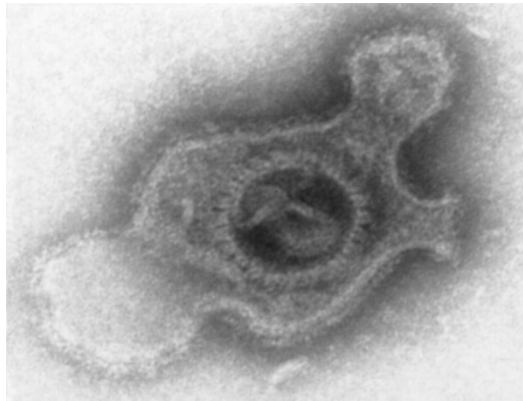
Virus herpes simplex

Physiopathologie, Epidémiologie, Pouvoir pathogène

SFM 26/11/2014

Flore Rozenberg

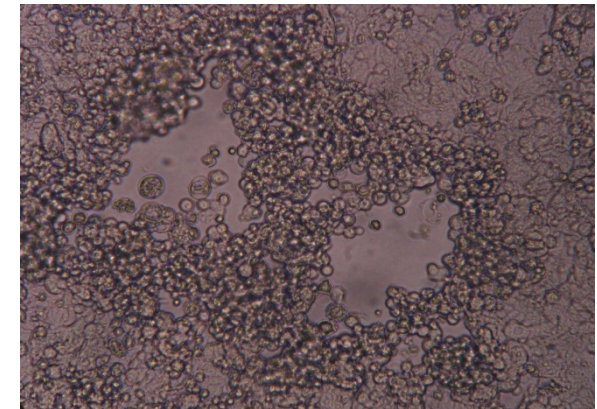
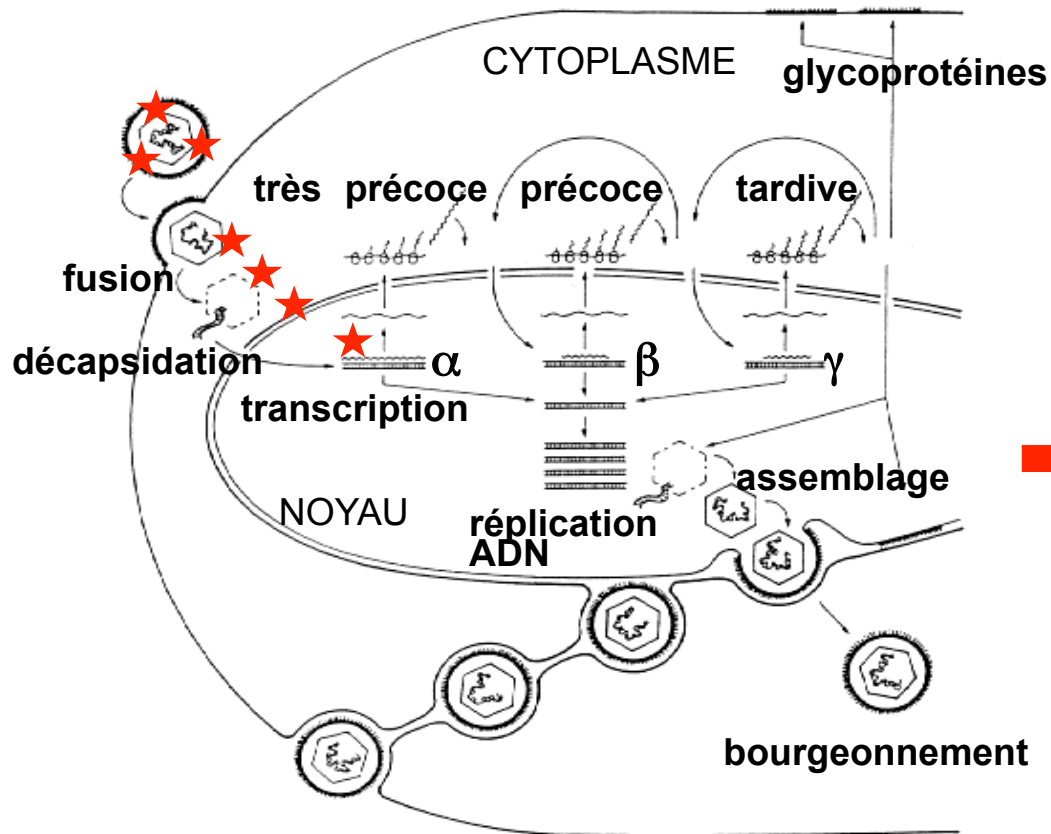
Virus Herpes Simplex



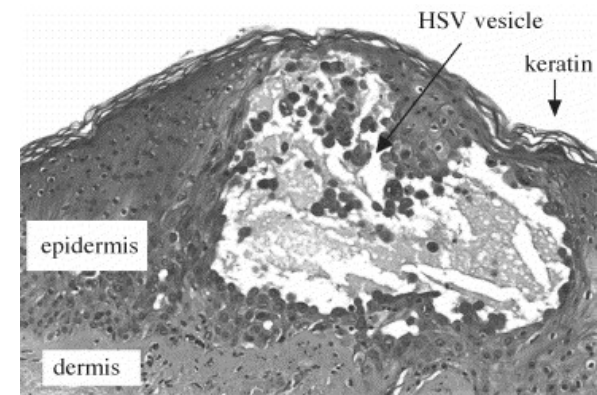
Latence - Réactivation

Neuro-tropisme/virulence/invasion

Réplication : cycle lytique



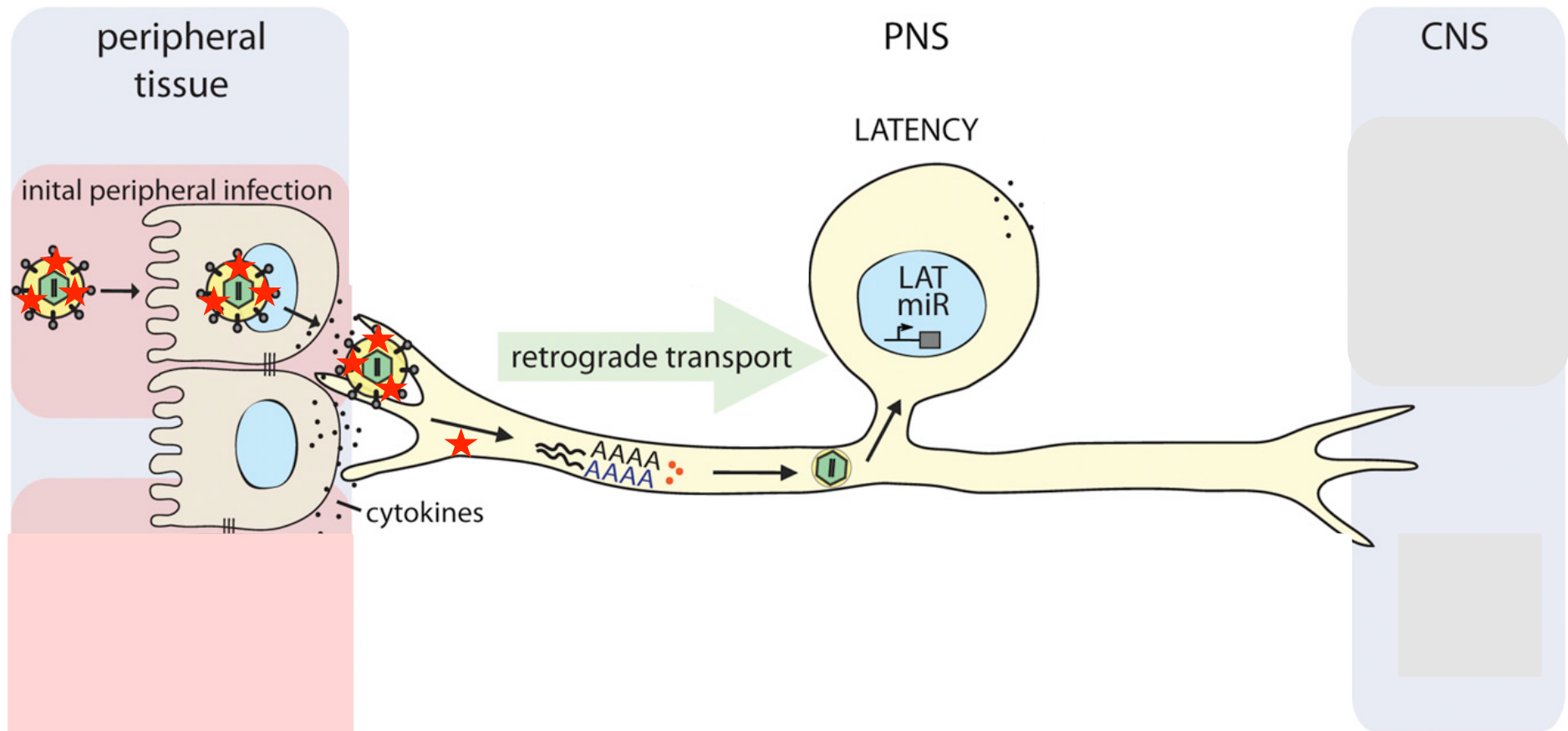
In vitro



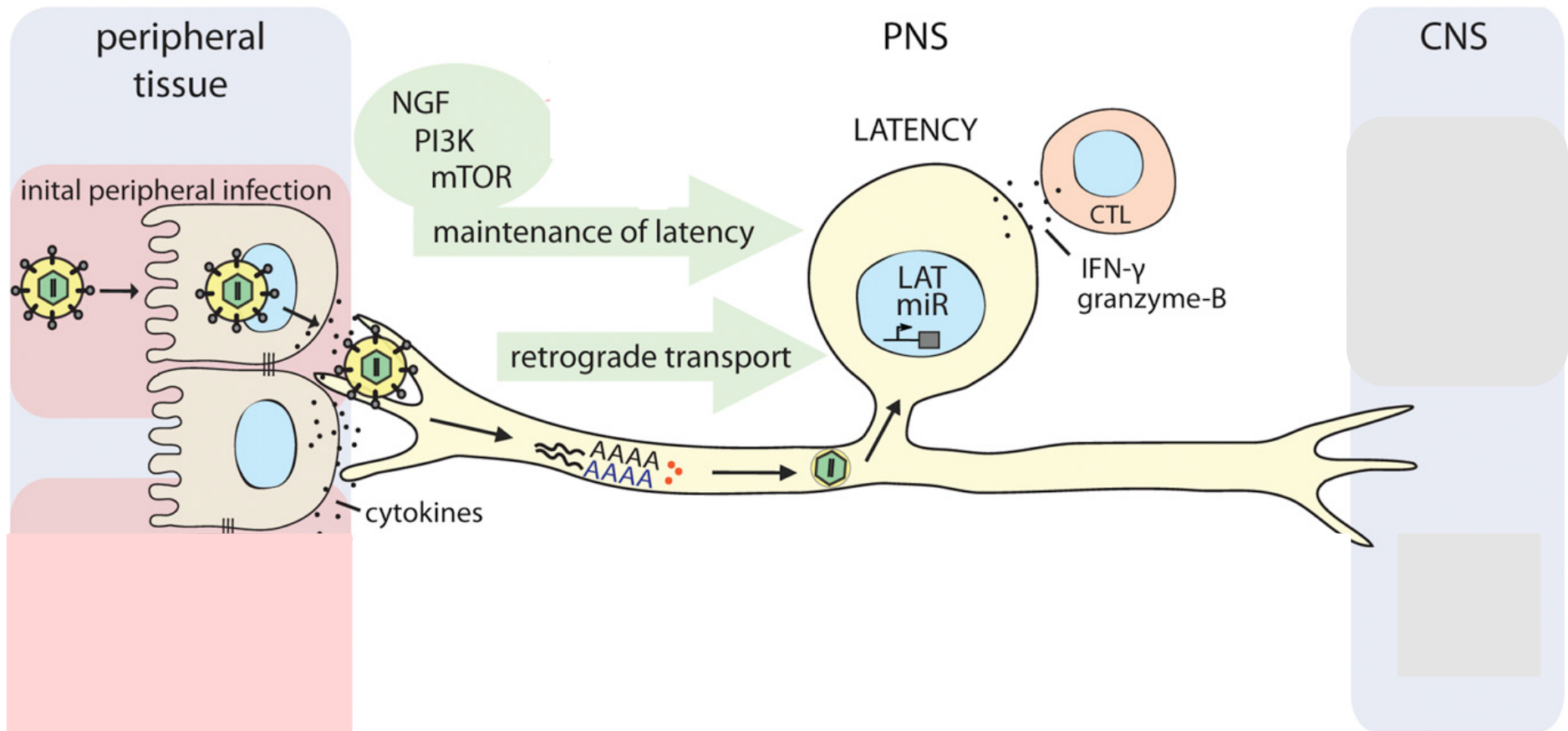
In vivo

d'après B. Roizman

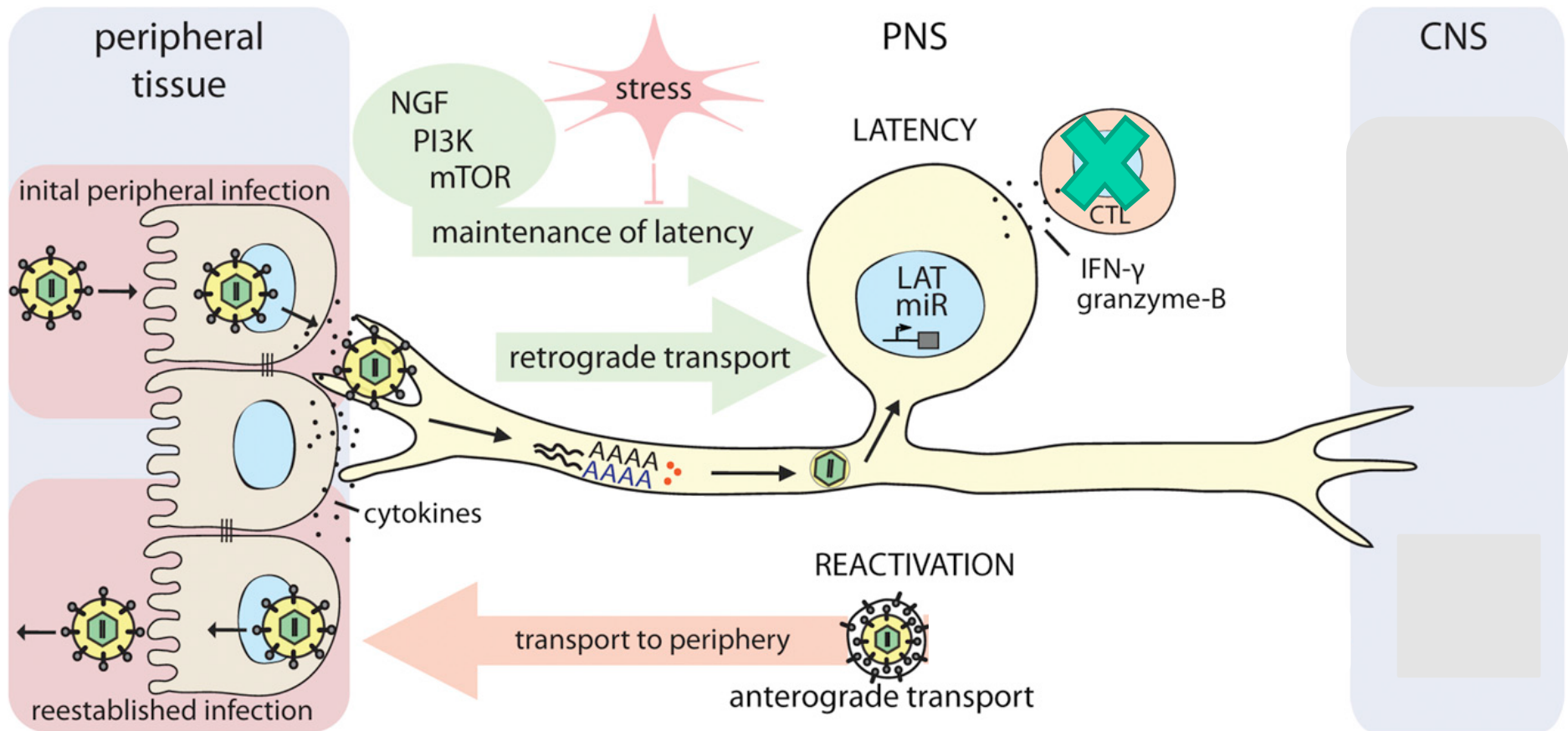
Latence : établissement



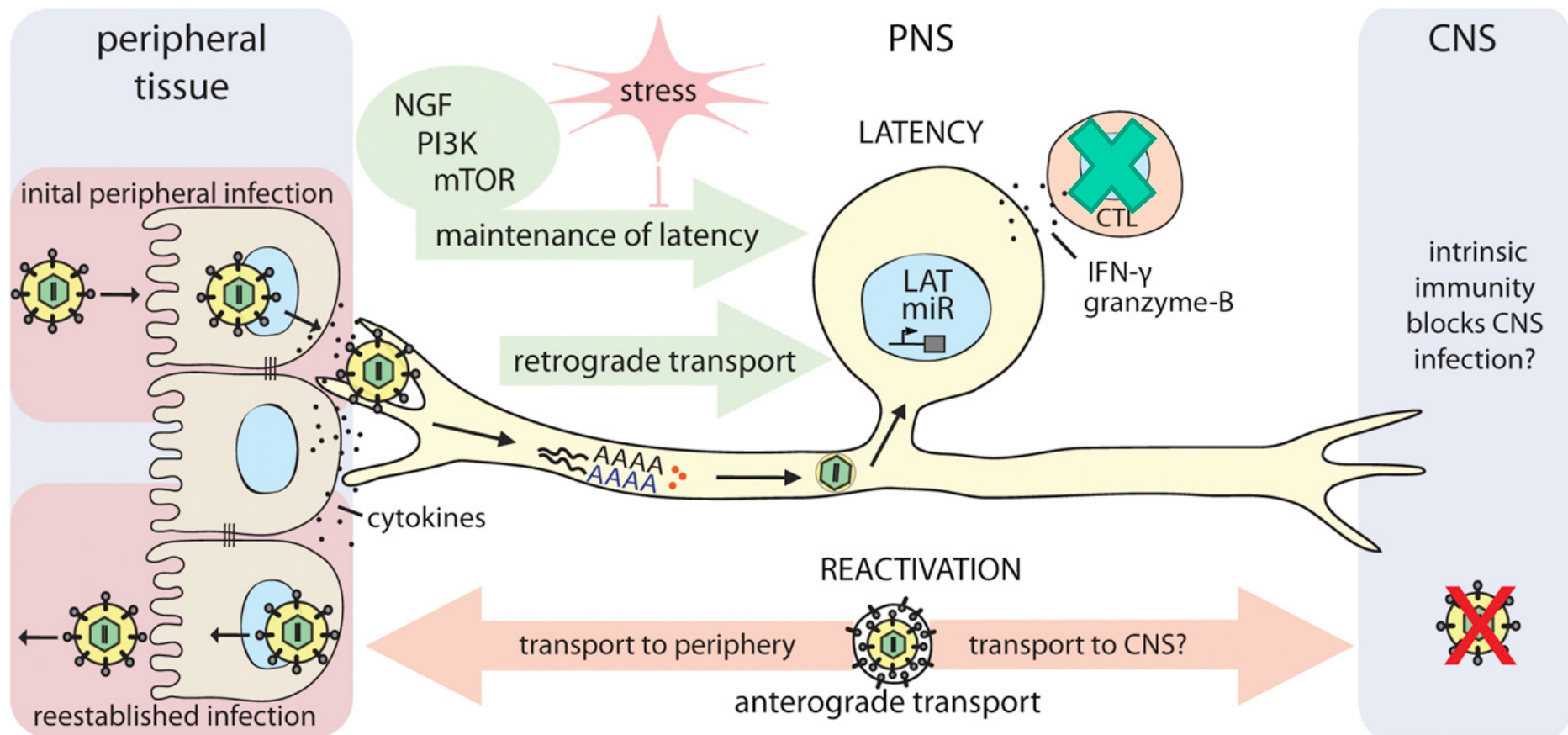
Latence : maintien



Réactivation



Réactivation



Dynamique de l'infection HSV

Clinique

- excrétion virale fréquente - sans symptômes

détection de l'ADN HSV-2 observée 1j/5 sur période de 30-60 jours
sans lésion 2 fois /3
stable sur plusieurs années

Corey, 1980-2014

Biologie - Histologie

- 6% des neurones du gg trijumeau hébergent ADN HSV-1

0,6% des neurones contiennent plus de 100 copies d'ADN HSV-1 *Wang, 2005*

nombreux neurones entourés de lymphocytes T *Theil, 2003*

Modèles expérimentaux

- une minorité de génomes viraux est réactivée à tout moment

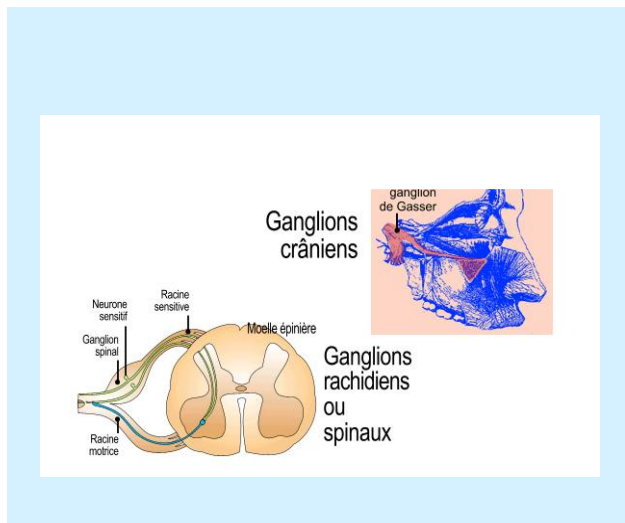
cette réactivation est contrôlée par la réponse immune ganglionnaire

Feldman, 2002

Sites de latence

Spécifiques du type cellulaire : Neurones

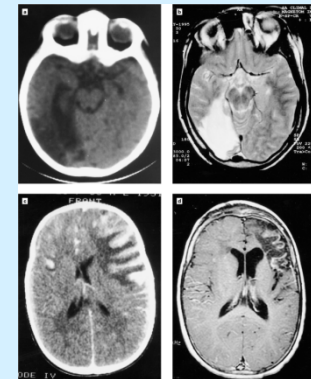
1. ganglions sensitifs du SNP



2. ganglions du SN autonome

gg ciliaires
gg thoraciques
gg vague

3. SNC



HSV-1 / HSV-2

Deux virus

génomés colinéaires (80% homologues)

Pouvoir pathogène

HSV-1

infections orales
kérato-uvéites

encéphalites postnatales

HSV-2

inf. génitales

méningites

inf. néonatales

rétinites nécrosantes
hépatites fulminantes

HSV-1 / HSV-2

1. Cycle lytique dans cellules permissives

in vitro

globalement identique (*transcriptome*)

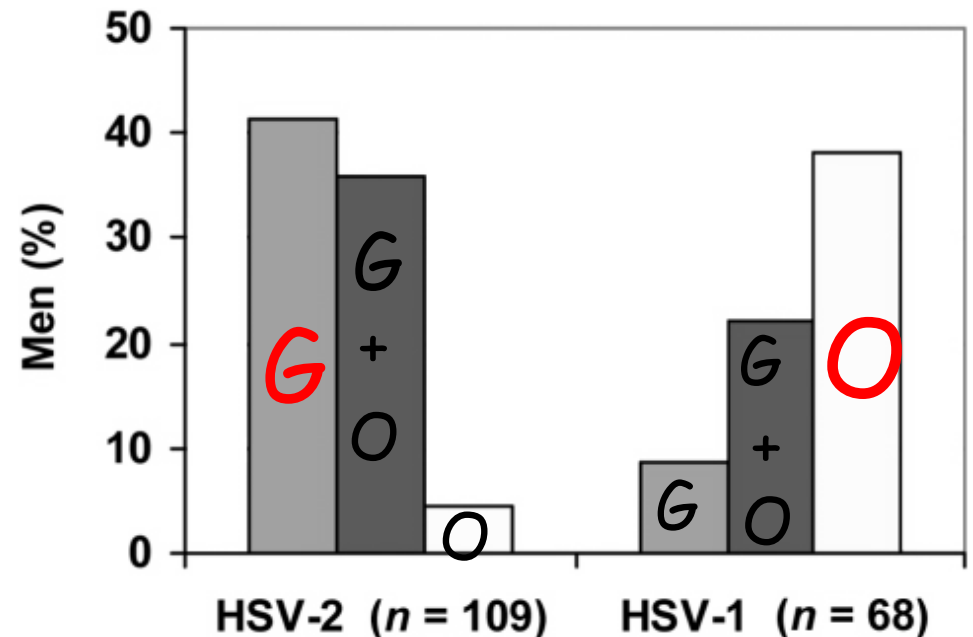
in vivo

HSV-1 génital: incidence en augmentation

HSV-2 oral: case reports

2. Latence - Réactivation

excrétion virale Orale/Génitale
au long cours

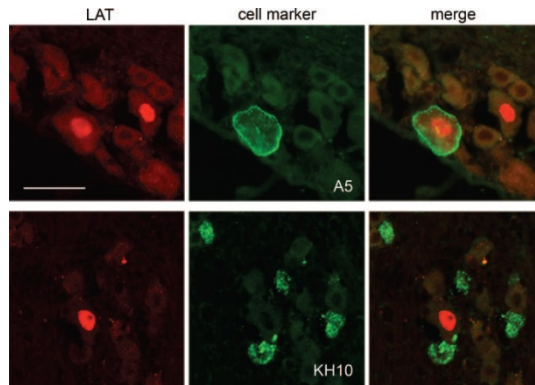


Kim, 2006

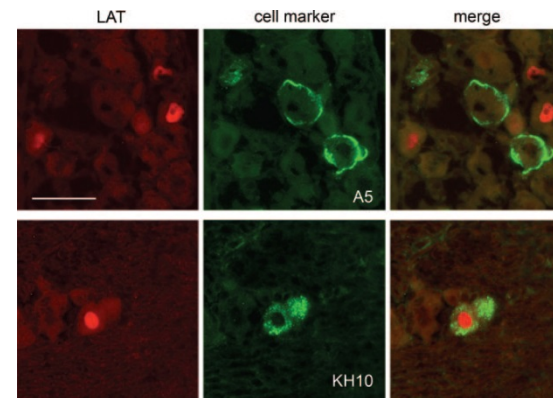
Latence spécifique HSV-1 / HSV-2

ganglions TG de souris

HSV-1
neurones NGF-R, CGRP (*fibres A δ*)



HSV-2
neurones GDNF-R (*fibres C*)



Margolis et al, 2007-2013

ganglions TG humains

neurones caractérisés par l'expression de 6 marqueurs
latence HSV-1 : neurones GDNF-R, CGRP (*nociceptifs*)

Flowerdew et al, 2013

HSV-1 / HSV-2

3. Pouvoir pathogène

- immunité acquise : protection croisée relative
 1. primo-infection vraie
 2. infection initiale non primaire
 3. récurrence
- facteurs viraux/d'hôte : tropisme, neuro-invasion ?



Encéphalite HSV-1

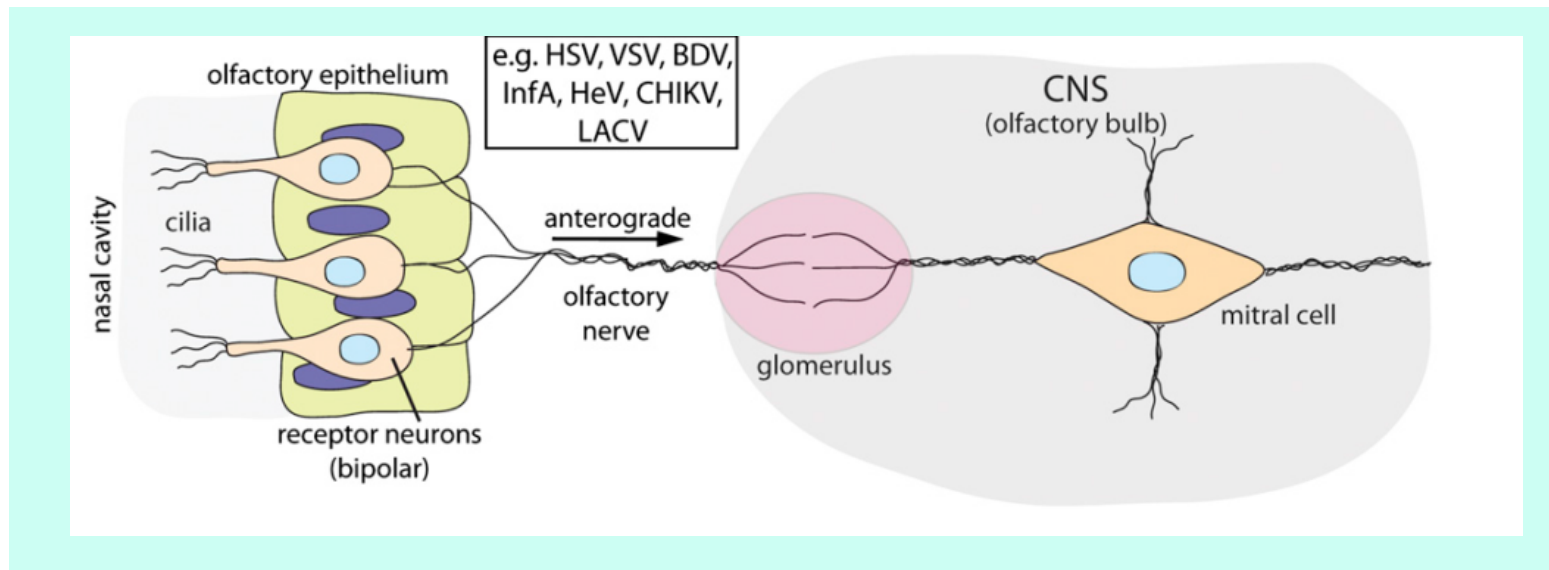
rare, mortelle sans traitement

tout âge : primo-infection/réactivation/réinfection...

1. Voie d'entrée dans le SNC ?

1. gg trigéminé → tronc cérébral

2. voie olfactive → cortex temporal

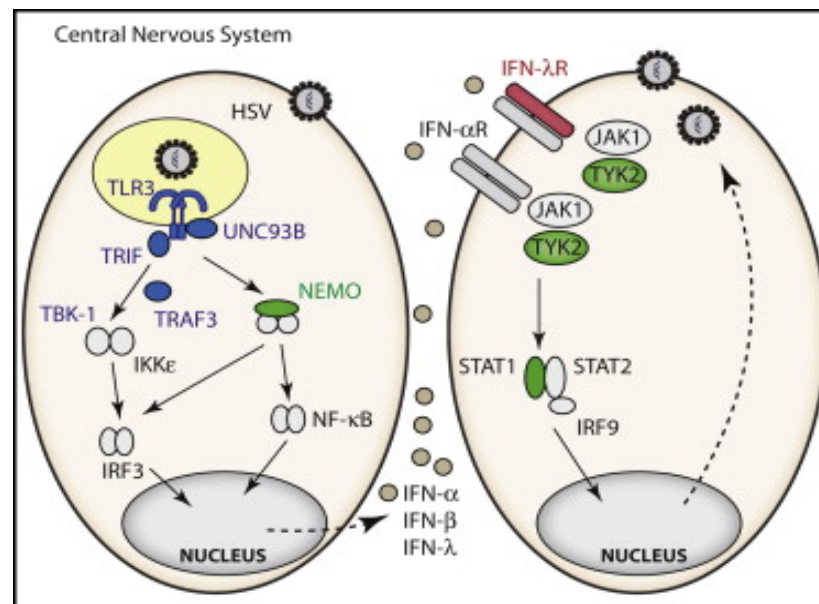


2. Facteurs d'hôte ?

✓ Chez l'enfant :

encéphalite contemporaine de primo-infection HSV-1
rechutes, défaut de production d'IFN- α

déficiences immunitaires innées : voie TLR3-IFN



Zhang et Casanova, 2014

✓ Chez l'adulte :

2/3 cas = réinfection/réactivation = présence d'IgG

déficit immunitaire local au niveau cérébral ?

radiothérapie cérébrale

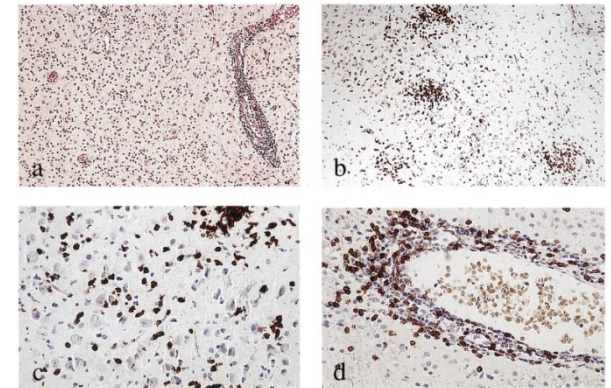
thérapie anti-inflammatoire intrathécale

anti-TNF α , anti-intégrine $\alpha 4$

autres facteurs d'hôte ?

3. Evolution-Complications

- ✓ latence HSV-1 dans le parenchyme cérébral
- ✓ rechutes d'encéphalite avec réplication virale
- ✓ rétinite nécrosante HSV-1
 - 1 cas /3 précédé d'encéphalite HSV-1
 - survenue retardée (plusieurs années ...)
- ✓ inflammation chronique cérébrale
- ✓ rechutes inflammatoires sans réplication virale
 - encéphalite à AC anti-récepteurs NMDA
 - Leypoldt, 2013 ; De Sena, 2014*



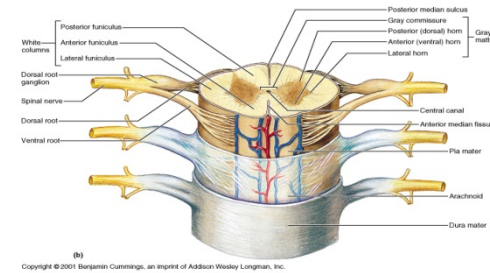
Lellouch et al, 2000

Méningite HSV-2

fréquente (5% à 20% des méningites virales)
bénigne
primo-infection génitale ou réactivation

1. Voie d'entrée dans le SNC ?

neurotrophe ?
sanguine ?
les deux ?



2. Facteurs ?

facteurs viraux :

génotype HSV-2

intensité de réplication, virémie

facteurs d'hôte :

femmes >>> hommes

TLR3 ?

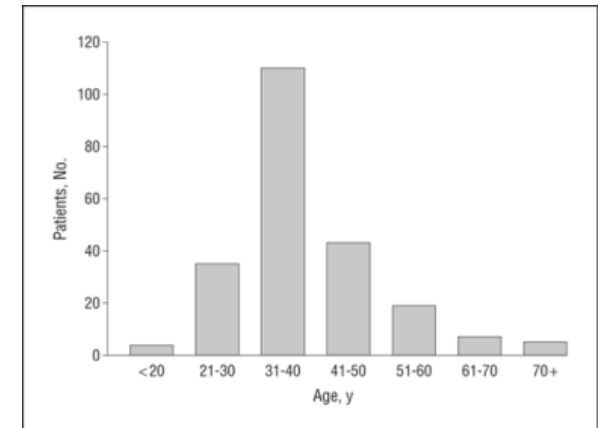
3. Evolution

Bénigne +++

Noska, 2014

Récurrences

risque = 20% sur la durée de vie
tout âge



Davis, 2010

Complications

méningo-radiculites

myélite ascendante, rhombencéphalite : exceptionnelles

encéphalite HSV-2 : exceptionnelle (<2%)

altération conscience, crises convulsives, anomalies EEG

cas sans lésion IRM, sans nécrose, non fatals

qq cas avec lésion IRM : patients âgés, immunodéprimés

Rétinites HSV-1/HSV-2

McGrath, 2013

25 cas de rétinite HSV-2 (*revue*)
11/25 : HSV néonatal documenté

Cochin/PSL

24 cas de rétinite HSV-1/HSV-2 (2004-14)

	<u>HSV-1</u>	<u>HSV-2</u>
Nombre de cas	9	15
Age moyen (ans)	52	32
ATCD encéphalite	3 (33%)	-
ATCD nécrose rétine	-	5 (33%)

HSV néonatal

1. Infection disséminée

avant J15

sepsis, hépatite, CIVD
(pneumonie, lésions cutanéomuqueuses)

2. Encéphalite isolée

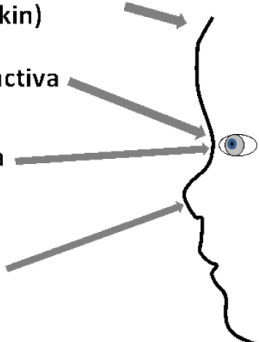
J15 - J45

voie neuronale +++

3. Infection « peau œil bouche »

avant J15

gravité

<u>Entry Site</u>	<u>Face</u>	<u>Mode of Transmission</u>
Fetal scalp monitor (skin)		Trigeminal Nerve (C.N.V) Ophthalmic branch
Conjunctiva		Optic Nerve (C.N.II)
Cornea		Trigeminal Nerve (C.N.V) Maxillary branch
Nose		Olfactory Nerve (C.N.I) (Subarachnoid space)

Conclusion

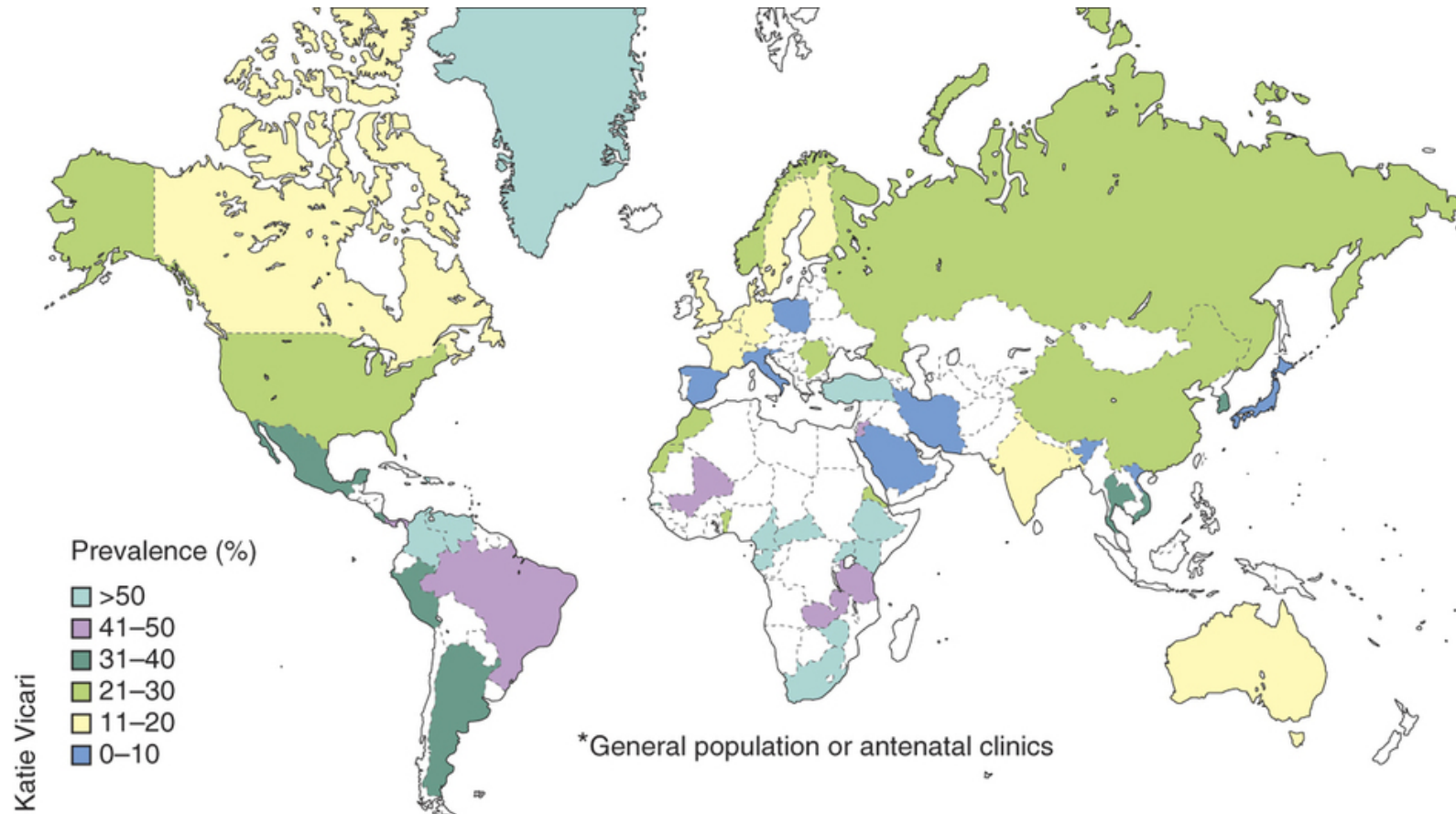
Jeu entre 3 acteurs : HSV - neurone - immunité

Neurone-HSV : spécificité de sous type neuronal
spécificité anatomique ?
gg sensitif, Σ ou $P\Sigma$, moëlle, cerveau ?

Neurone-HSV-immunité :
réponse cellulaire T (*non cytotoxique*)
immunité intrinsèque et innée : voie TLR3-IFN
autres senseurs ?

rôle des chimiokines et leurs récepteurs ?

Séroprévalence HSV-2 des femmes enceintes



Schiffer & Corey, Nature Med 2013