



UE94, QCM Internat Virologie appliquée

Dorine Bonte (dorine.bonte@universite-paris-saclay.fr)

9 septembre 2024

Virus Herpès simplex

Virus herpès simplex type 1 (HSV-1) (1)

☞ **Primo-infection**

- **asymptomatique (90 %)**
- **parfois symptomatique chez l'immunocompétent**
 - * **herpès labial**
 - * **gingivostomatite herpétique (10 %)**
 - ☞ **vésicules, ulcérations, fièvre**
 - * **plus rarement**
 - kératite herpétique, rétinite**
 - méningo-encéphalite (rare)**
 - herpès génital (en augmentation)**



Virus herpès simplex type 1 (HSV-1) (2)

↳ Réactivation

- le plus souvent asymptomatique

 - ↳ excrétion salivaire

- récurrences

 - * chez l'immunocompétent

 - herpès labial (20 à 30 % des sujets infectés)

 - plus rarement

 - kératite récidivante

 - méningo-encéphalite herpétique

 - * chez l'immunodéprimé

 - possibilités de manifestations cutanéomuqueuses ou viscérales graves

 - ↳ herpès disséminé

Virus herpès simplex type 1 (HSV-1) (3)

☞ Herpès néonatal

- contamination du nouveau-né par l'entourage (10 %)

- herpès généralisé chez le nouveau-né

1 à 5 cas pour 10 000 naissances

mortalité +++

Virus herpès simplex type 2 (HSV-2)

☞ Herpès génital

- symptomatique 1 fois sur 3

 - ☞ vésicules douloureuses, pustules, ulcérations sur les organes génitaux

- femme > homme

- réactivation symptomatique ou non

☞ Infection oculaire périnatale possible

☞ Infection néonatale

- contamination du nouveau-né à l'accouchement

- séquelles neurologiques fréquentes

- transmission +++ si primo-infection en fin de grossesse

- mortalité élevée

Manifestations cliniques de l'herpès néonatal

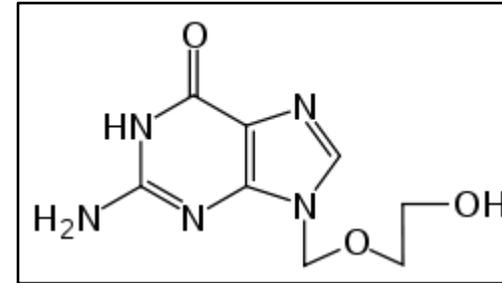
Forme	Fréquence	Mortalité	Délai	Signes cliniques
Cutanéo-muqueuse	30 - 40 %	0 %	J6	Lésions uniquement cutanées et/ou muqueuses et oculaires
Neurologique	30 - 40 %	15 %	J9 - J12	Méningo-encéphalite avec troubles du comportement ou de la conscience + convulsions +/- lésions cutanées et/ou muqueuses
Systemique	20 - 60 %	30 - 40 %	J5 - J6	Hépatite, pneumopathie, atteinte neurologique +/- lésions cutanées et/ou muqueuses

Traitement antiviral

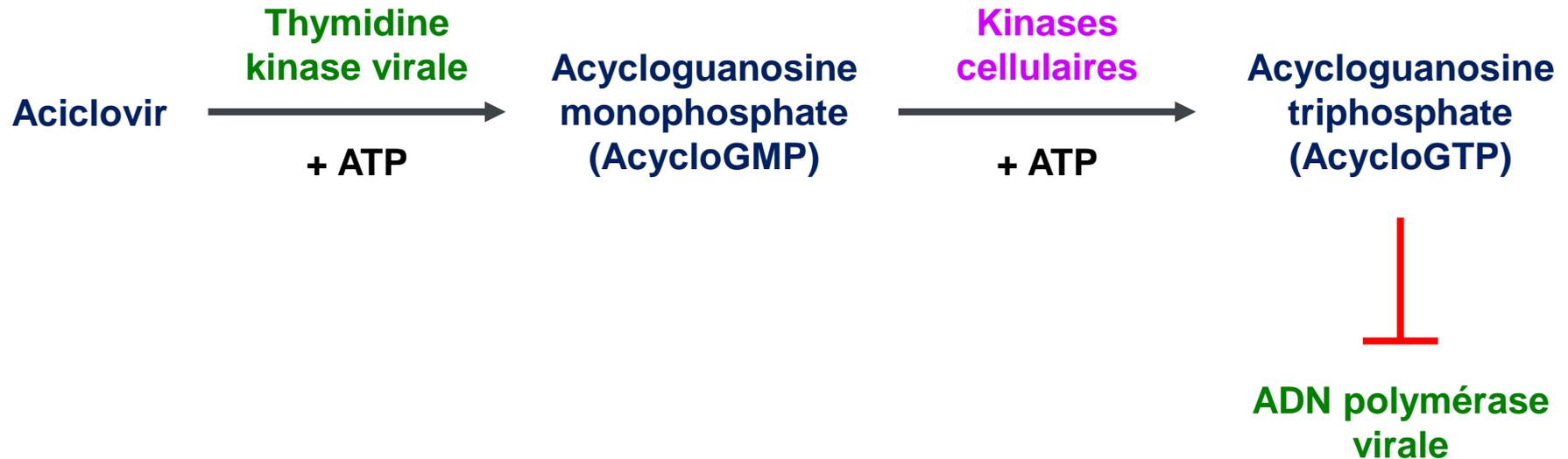
☞ Aciclovir (= acycloguanosine)

- Zovirax®
- Inhibiteur compétitif de la dGTP

Aciclovir

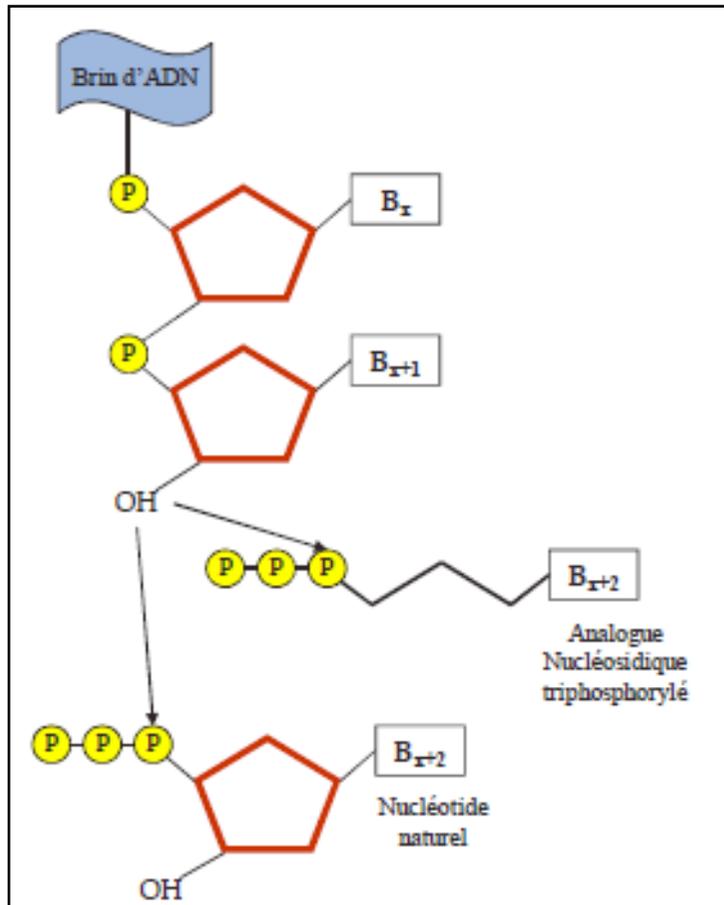


☞ Phosphorylations successives

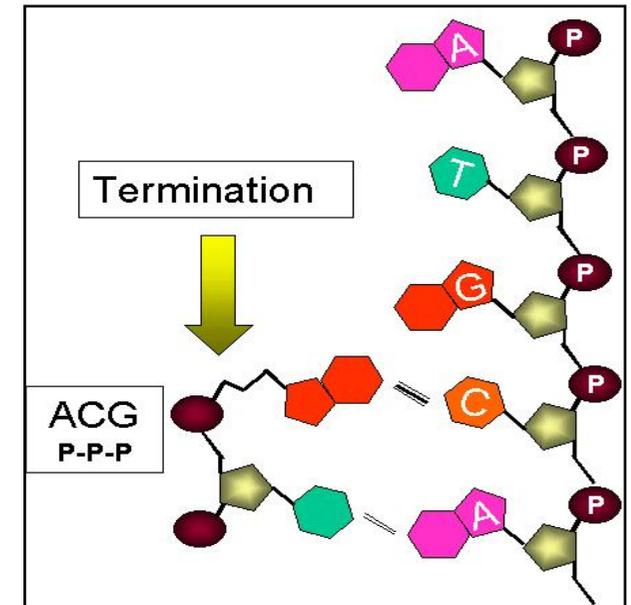
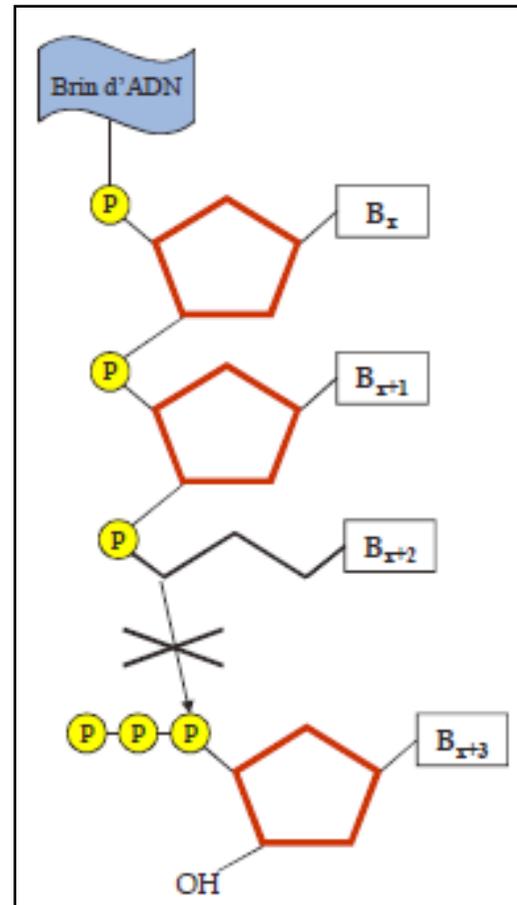


Aciclovir = terminateur de chaîne

Compétition



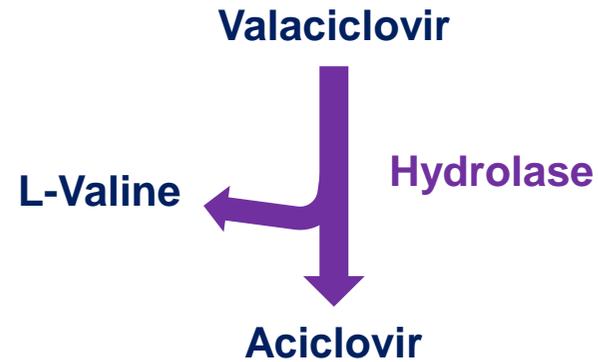
Terminaison de chaîne



Autres molécules anti-HSV

☞ Valaciclovir

- Zélitrex®



☞ Famciclovir

- Oravir®

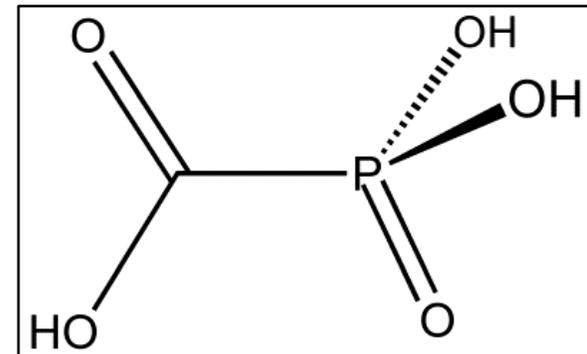
- Ester du penciclovir

☞ Foscarnet

- Foscavir®

- Homologue structural de l'anion pyrophosphate

= acide phosphonoformique (PFA)



Traitement

☞ Herpès oro-labial

- Gingivostomatite herpétique ⇒ aciclovir en suspension buvable pour les enfants
- Pas de traitement oral des récurrences
- Traitement préventif possible si plus de 6 récurrences par an ⇒ valaciclovir

☞ Herpès génital

- Valaciclovir, famciclovir (ou encore aciclovir)

☞ Herpès oculaire

- Valaciclovir, aciclovir

☞ Formes graves

- Méningo-encéphalite, infection néonatale et kératoconjonctivite
= urgences thérapeutiques ⇒ aciclovir par voie IV
- Infections de l'immunodéprimé
= aciclovir par voie IV, foscarnet

Prévention

👉 **Pas de vaccin**

👉 **Prévention des IST**

* HSV-2 +++ (HSV-1 +)

👉 **Mesures d'hygiène**

* Lavage des mains

* Couvrir les lésions

👉 **Prévention de la transmission mère-enfant lors de l'accouchement**

Cytomégalovirus humain (CMV)

Manifestations cliniques (1)

☞ **Primo-infection**

- le plus souvent asymptomatique
- parfois syndrome pseudo-grippal
- infection symptomatique
 - ☞ syndrome mononucléosique et hépatite fruste

☞ **Réactivation**

- fréquente mais asymptomatique

☞ **Première cause d'infections congénitales**

☞ **Infection opportuniste la plus fréquente chez les immunodéprimés**

Transplantation d'organe et greffe de cellules souches hématopoïétiques

Infection par le VIH / SIDA

Manifestations cliniques (2)

☞ Infection du **foetus**

- Avortement spontané rare (3 %)
- Signes échographiques
 - retard de croissance intra-utérin
 - anomalies neurologiques
 - anomalies digestives
- Forme la plus grave : maladie des inclusions cytomégaliqes (MIC)
 - 1 à 5 cas pour 10 000 naissances
- Forme pauci-symptomatique
- Séquelles neurologiques

☞ Infection du **nouveau-né**

- Asymptomatique
- Pas de séquelles neurologiques
- Pneumopathie entre la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine de vie

Manifestations cliniques (3)

☞ **Après une transplantation d'organe ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques**

- * **Infection opportuniste la plus fréquente et la plus grave**
- * **Apparition des symptômes dans un délai de 2 à 3 mois après la greffe**
 - ↳ **en l'absence de traitement**
- * **Infection symptomatique dans**
 - 60 % des primo-infections**
 - 40 % des réinfections**
 - 20 % des réactivations**
- * **Manifestations cliniques**
 - **Pneumopathie interstitielle (greffe de cellules souches hématopoïétiques)**
 - **Fièvre isolée cliniquement avec cytolyse hépatique**
 - **Glomérulopathie**
 - **Myocardite**
 - **Encéphalite**
- * **Infection qui favorise le rejet du greffon et les surinfections bactériennes et mycologiques**

Manifestations cliniques (4)

☞ Patients au stade SIDA

- * Taux de T CD4+ < 100/mm³

- * Manifestations cliniques

 - ☞ rétinite nécrosante +++, atteintes digestives...

- * Forte diminution de l'incidence

 - ☞ depuis l'instauration des traitements antirétroviraux

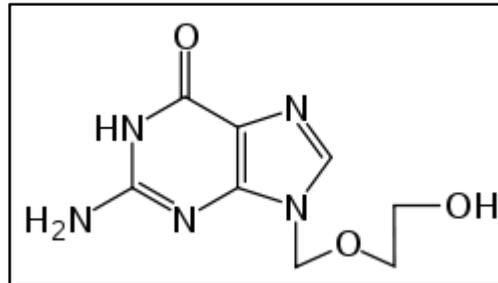
 - ☞ régression de 80 %

Traitement antiviral (1)

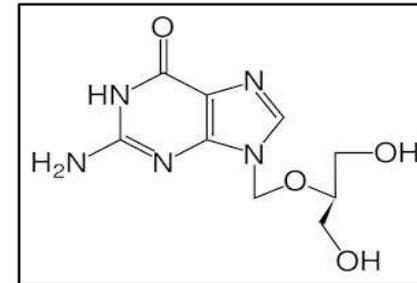
☞ Ganciclovir

- Cymévan®

Aciclovir



Ganciclovir



- 100 fois plus actif sur le CMV que l'aciclovir

- Actif sous forme triphosphorylée

☞ première phosphorylation par UL97, phosphotransférase virale

- Résistance par mutations sur UL97 et ADN polymérase (UL54)

Traitement antiviral (2)

☞ Valganciclovir

- Rovalcyte®

☞ Foscarnet

- Foscavir®

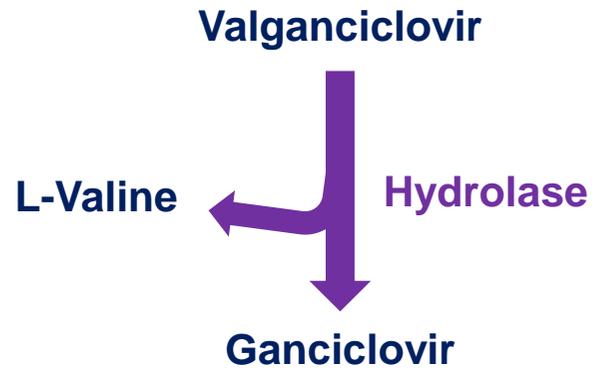
☞ Cidofovir

- Vistide®

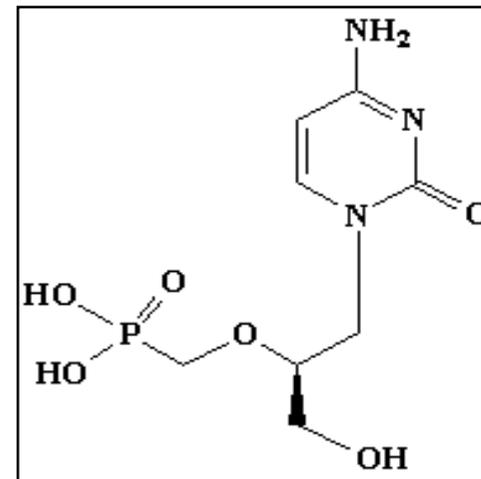
- AAC en cours

☞ Maribavir

- ATU en 2012, AAP en cours



Cidofovir (Analogue de la cytidine)



Traitement antiviral (3)

↳ Letermovir

- * **Prevymis®**
- * **AMM en juillet 2018**
- * **Inhibition du complexe terminase de l'ADN du CMV indispensable à la production de particules virales**
- * **Indication dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**
- * **Début le jour de la greffe et au plus tard 28 jours post-greffe**
- * **Début avant ou après la prise de la greffe**
- * **Prophylaxie poursuivie jusqu'à 100 jours post-greffe**
- * **Absence de toxicité hématologique**

Traitement antiviral (4)

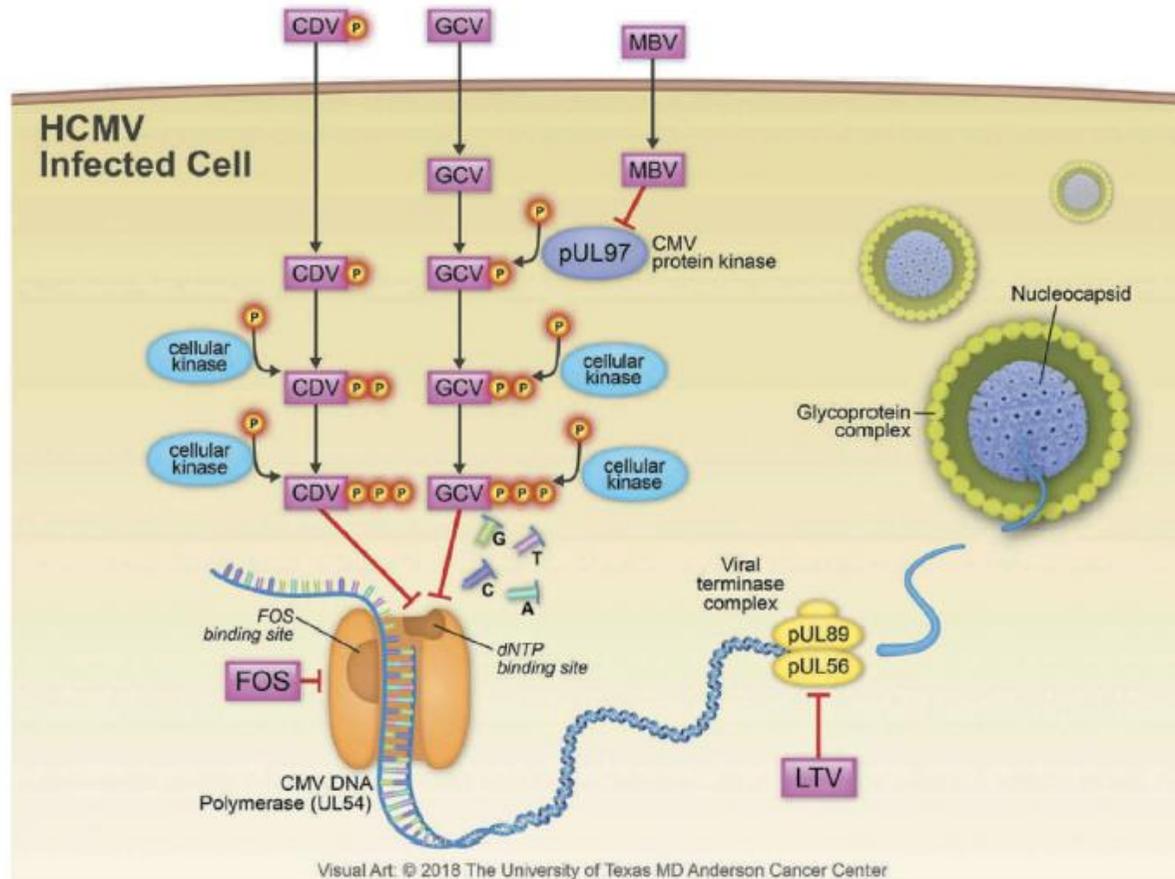


Figure 1. Mechanisms of action of ganciclovir (GCV), foscarnet (FOS), cidofovir (CDV), maribavir (MBV), and letermovir (LTV). GCV (as well as its prodrug VGCV) is mono-phosphorylated by the UL97 phosphokinase, and then tri-phosphorylated by cellular kinases, finally acting as a competitive inhibitor of the UL54 DNA polymerase. FOS is a pyrophosphate analog binding to the DNA polymerase pyrophosphate binding site, thus preventing cleavage of the pyrophosphate moiety from the incoming nucleoside triphosphate and blocking the nascent DNA strand elongation by a non-competitive mechanism. CDV is already mono-phosphorylated and is then di- and tri-phosphorylated by cellular kinases, finally acting as a competitive inhibitor and alternate substrate for the DNA polymerase. MBV inhibits pUL97 kinase activity, which is critical for HCMV replication. LTV interferes with late stages of viral replication by inhibiting the viral terminase complex and preventing cleavage of viral DNA into single genome units and their transfer into viral capsids. The figure is reproduced with permission of Taylor & Francis from reference [63].

Traitement antiviral (5)

👉 Femme enceinte

- * Pas de traitement
- * Ganciclovir
 - ↳ molécule tératogène, embryotoxique et hématotoxique
- * Essai avec le valaciclovir
- * Pas de vaccin disponible
- * Immunisation passive (Ig anti-CMV en IV)
- * Option IMG à discuter

👉 Nouveau-né

- * Pas de traitement du nouveau-né
- * Quelques essais avec ganciclovir

Prévention

☞ **Pas de vaccin**

☞ **Traitement prophylactique**

* **Ganciclovir ou valganciclovir ou letermovir**

☞ **Prévention**

* **Transfusion de produits sanguins acellulaires sécurisés**

* **Pas de dépistage sérologique obligatoire chez la femme enceinte**

* **Suivi virologique chez l'immunodéprimé (transplanté, greffé et au cours du SIDA)**

Entérovirus

Classification

☞ Famille

* *Picornaviridae*

☞ Genres

* *Enterovirus*

- Entérovirus humain A
- Entérovirus humain B
- Entérovirus humain C
- Entérovirus humain D
- Rhinovirus A, B et C
- Poliovirus 1 à 3

* *Parechovirus*

* *Hepatovirus*

- Virus de l'hépatite A

* *Cardiovirus*

Principales étiologies virales

☞ Méningites

- Entérovirus +++
- HSV-1, HSV-2 (< 5 % des méningites)
- primo-infection à VIH (adulte)
- Autres
 - ☞ Virus des oreillons (enfant), VZV

☞ Encéphalites et méningo-encéphalites

- HSV-1 +++, HSV-2
- Entérovirus +
- Rougeole, Rubéole, VZV
 - ☞ chez les enfants
- Autres
 - ☞ Adénovirus, virus de la rage, EBV, CMV, VIH, virus des fièvres hémorragiques, Arbovirus, HHV-6, virus des oreillons, virus de la grippe

Caractéristiques diagnostiques des méningites virales

☞ Analyse du LCS en urgence

- Liquide clair
- < 500 leucocytes/mm³, > 50 % de lymphocytes
- Protéïnorachie légèrement augmentée (entre 0,4 et 1 g/L)
- Glycorachie normale (> 50 % glycémie)
- Chlorurorachie normale (120 à 130 mmol/L)

Manifestations cliniques associées aux entérovirus

☞ Formes asymptomatiques très fréquentes

☞ Fièvre aiguë

☞ Manifestations neurologiques

Méningite, paralysie (méningo-encéphalite très rare)

☞ Manifestations cardiaques

Péricardite, myocardite

☞ Manifestations ORL

Syndromes fébriles ORL ou respiratoires

☞ Manifestations cutanéomuqueuses

Syndrome pied-main-bouche, herpangine, éruptions

☞ Manifestations musculaires

☞ Manifestations oculaires



Infection à poliovirus

☞ Transmission fécale-orale interhumaine

↳ maladie contagieuse

☞ Atteinte des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle épinière

☞ Symptomatologie clinique

Infection asymptomatique : 90-95 % des cas

Infections mineures (syndrome pseudo-grippal + myalgies) : 4 à 8 % des cas

Poliomyélite paralytique aiguë : ≈ 1 % (DO)

Décès de 5 à 10 % des malades paralysés (muscles respiratoires et muscles de la déglutition non fonctionnels)

☞ Éradication de la poliomyélite ?

en France ⇒ élimination en 1990

dans le monde ⇒ pas d'éradication (Pakistan et Afghanistan)

Traitement antiviral et prophylaxie

👉 Traitement

Pas de traitement antiviral spécifique

Traitement symptomatique

👉 Prophylaxie

Hygiène personnelle et collective (salubrité et contrôle des eaux)

👉 **Lutte contre la poliomyélite**

2 types de vaccin disponibles et efficaces

* Virus inactivé, vaccin sous forme injectable (Salk 1958)

⇒ 3 souches : Mahoney (poliovirus type 1), MEF-1 (poliovirus type 2) et Saukett (poliovirus type 3)

* Virus vivant atténué, vaccin sous forme buvable (Sabin 1962)

⇒ souches de virus mutants (souche Sabin)

Recommandations vaccinales en France

☞ Vaccin à virus vivant atténué (Sabin)

☞ n'est plus disponible en France

☞ Recommandations vaccinales

2 injections à l'âge de 2 mois et 4 mois

puis rappel à l'âge de 11 mois

⇒ **Primovaccination obligatoire chez l'enfant**

rappels ultérieurs recommandés à l'âge de 6 ans puis entre 11 et 13 ans

⇒ **Rappels jusqu'à l'âge de 13 ans indispensables pour conférer une protection à long terme**

rappels de l'adulte recommandés aux âges fixes de

25 ans, 45 ans et 65 ans, puis à 75 ans, 85 ans...

⇒ **Vaccination obligatoire pour les professionnels de santé**

Rotavirus

Manifestations cliniques

☞ **Cas sporadiques ou épidémies hivernales**

☞ **chez les enfants de moins de 3 ans**

☞ **Incubation courte = 2 jours**

☞ **Formes asymptomatiques fréquentes**

☞ **Gastroentérite aiguë**

Diarrhée aqueuse fébrile avec vomissements

Parfois douleurs abdominales et anorexie chez les jeunes enfants

Risque de déshydratation

Guérison spontanée sans séquelle en 5 à 7 jours

Immunité protectrice post-infectieuse persistante

☞ **pour le type antigénique concerné**

Traitement

- ☞ **Pas de traitement antiviral spécifique**
- ☞ **Traitement symptomatique**
- ☞ **Réhydratation par voie orale ou parentérale si nécessaire**
- ☞ **Hospitalisation en cas de signe de gravité uniquement**

Prévention

👉 Hygiène personnelle et collective

👉 Isolement si nécessaire

👉 Vaccin à virus vivant atténué Rotarix® ou Rotateq®

Dans le calendrier vaccinal en France depuis avril 2023

Recommandés pour tous les enfants entre 6 semaines et 6 mois

Administration par voie orale

3 doses à 2, 3 et 4 mois de vie pour le Rotateq®

*** vaccin pentavalent, 5 rotavirus réassortants humain-bovin**

2 doses à 2 et 3 mois de vie pour le Rotarix®

*** vaccin monovalent, souche humaine de type G1P[8]**

Virus de la grippe

Manifestations cliniques

☞ **Incubation courte, 1 à 3 jours**

☞ **Formes asymptomatiques fréquentes**

☞ **Grippe**

**Syndrome grippal avec rhino-pharyngite associant une fièvre élevée (> 39 °C)
d'apparition brutale**

+ frissons, céphalées, myalgies, courbatures, arthralgies et asthénie

Guérison spontanée, environ 5 jours

☞ **Complications possibles**

**Surinfections broncho-pulmonaires, pneumopathie sévère, encéphalite,
myocardite**

Traitement

☞ **Traitement symptomatique**

☞ **Antibiotiques (si surinfection bactérienne avérée)**

☞ **Inhibiteurs de la neuraminidase**

Zanamivir (Relenza®) (en ATU) et Oseltamivir (Tamiflu®)

☞ **en traitement prophylactique et curatif**

☞ **Inhibiteurs du canal ionique M2**

Amantadine (Mantadix®, Symmetrel®) et Rimantadine (n'est plus commercialisée)

☞ **traitement prophylactique pour les virus de la grippe A**

Vaccination

- ☞ **Vaccins à virus inactivé**
 - les seuls disponibles actuellement
- ☞ **Vaccin obtenu sur œuf embryonné**
- ☞ **Vaccin contenant un représentant de chacun des types et sous-types en circulation** ⇒ **vaccin tétravalent**
 - A (H1N1)
 - A (H3N2)
 - B (Yamagata)
 - B (Victoria)
- ☞ **Composition révisée annuellement en fonction des données épidémiologiques**
 - Recommandation de l'OMS
- ☞ **Efficacité de 60 à 80 %**
- ☞ **Bonne tolérance**
- ☞ **Vaccination annuelle recommandée pour**
 - les personnes âgées de 65 ans et plus
 - les personnes à risque

Recommandations vaccinales (2024) (1)

- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse
- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO)
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique
 - dysplasies broncho-pulmonaires
 - mucoviscidose
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque
 - insuffisances cardiaques graves
 - valvulopathies graves
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
 - maladies des coronaires
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie et maladie de Charcot)
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique
 - néphropathies chroniques graves
 - syndromes néphrotiques

Recommandations vaccinales (2024) (2)

- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose
- diabètes de type 1 et de type 2
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose
- déficits immunitaires primitifs ou acquis
- pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires
- maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur
- personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique
- Les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de maladie pulmonaire chronique du prématuré (dont broncho-dysplasie pulmonaire), et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées

Pour les professionnels

- Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) et les professionnels exposés aux virus influenza porcins et aviaires

Choix du vaccin grippe « saisonnière »

👉 Recommandations de l'OMS pour l'hémisphère Nord **2024-2025**



Vaccins tétravalents préparés sur œuf

A/Victoria/4897/2022 Virus A (H1N1)pdm09 (inchangée)

A/Thailand/8/2022 Virus A (H3N2) (nouvelle)

B/Austria/1359417/2021 Virus B (lignée Victoria) (inchangée)

B/Phuket/3073/2013 Virus B (lignée Yamagata) (inchangée)

👉 Règles de nomenclature

⇒ type de virus A ou B/origine géographique de la souche isolée/numéro de cahier/année d'isolement/types H et N (sous-types d'hémagglutinine et de neuraminidase pour la grippe A)

Papillomavirus humains (HPV)

Pathologies associées aux HPV



- ☞ **>200 types strictement humains**
- ☞ **Infections cutanées**
 - * **Verrues palmaires, plantaires, cutanées**
 - * **Épidermodysplasie verruciforme**
- ☞ **Infections muqueuses orales et laryngées**
 - * **Papillomes laryngés**
 - * **Cancer épidermoïde de l'oropharynx**
- ☞ **Infections muqueuses ano-génitales**
 - * **Condylomes ano-génitaux**
 - * **Lésions précancéreuses et cancéreuses**



Tropisme et génotypes

☞ Virus à tropisme cutané

- * Très nombreux types
- * Infections inapparentes, verrues, épidermodysplasie verruciforme, carcinomes cutanés ?

☞ Virus à tropisme muqueux

- * Environ 40 types
 - HPV à haut risque = HPV oncogènes
HPV 16, 18, 31, 33, 45...
 - ☞ lésions de haut grade, carcinomes invasifs
 - HPV à bas risque = HPV non oncogènes
HPV 6, 11...
 - ☞ lésions de bas grade sans évolution vers haut grade, condylomes, papillomatose laryngée

HPV et cancer

☞ Rôle majeur dans les cancers invasifs du col de l'utérus

* les 8 types les plus fréquents

☞ 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58

☞ Autres cancers

* Vulve, pénis, canal anal, ORL (amygdale)

Cancers	Proportion liée aux HPV	Proportion dans l'ensemble des cancers attribuables aux HPV	Prévalence des types 16 et 18
Col de l'utérus	100 %	70-80 %	70 %
Pénis	40 %	2 %	60 %
Vulve et vagin	40-60 %	3 %	80 %
Anus	90 %	5 %	> 90 %
Cavité orale	3-30 %	1-10 %	> 90 %
Oropharynx	12-36 %	1-10 %	90 %

Traitement

☞ **Pas de traitement antiviral spécifique**

☞ **Traitement des lésions**

*** Verrues et condylomes**

⇒ **cryothérapie, laser, imiquimod (immunomodulateur)**

*** Lésions de bas grade du col de l'utérus**

⇒ **cryothérapie**

*** Lésions de haut grade du col de l'utérus**

⇒ **cryothérapie, laser, conisation**

*** Cancers**

⇒ **chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie**

Prévention primaire (1)

☞ La vaccination

- Vaccination recommandée **pour toutes les jeunes filles et pour tous les garçons** âgés de 11 à 14 ans révolus
- Vaccination d'autant plus efficace que les jeunes filles et les jeunes garçons n'ont pas encore été exposés au risque d'infection par HPV
- Rattrapage vaccinal recommandé pour les 2 sexes entre 15 et 19 ans révolus
- Toute nouvelle vaccination doit être **initiée avec le vaccin Gardasil 9®**
- Les vaccins ne sont pas interchangeables
 - ☞ toute vaccination initiée avec Cervarix® doit être menée à son terme avec le même vaccin aussi longtemps qu'il sera disponible
- **Recommandations particulières**
 - * pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : la vaccination par Gardasil 9® est recommandée en prévention des lésions précancéreuses anales, des cancers anaux et des condylomes
 - * pour les patients immunodéprimés filles et garçons aux mêmes âges que dans la population générale avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus

Prévention primaire (2)

🔗 Schéma vaccinal

GARDASIL 9® nonavalent dirigé contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58

entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 5 à 13 mois

entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois

pour les HSH jusqu'à 26 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois

CERVARIX® bivalent dirigé contre les HPV 16 et 18

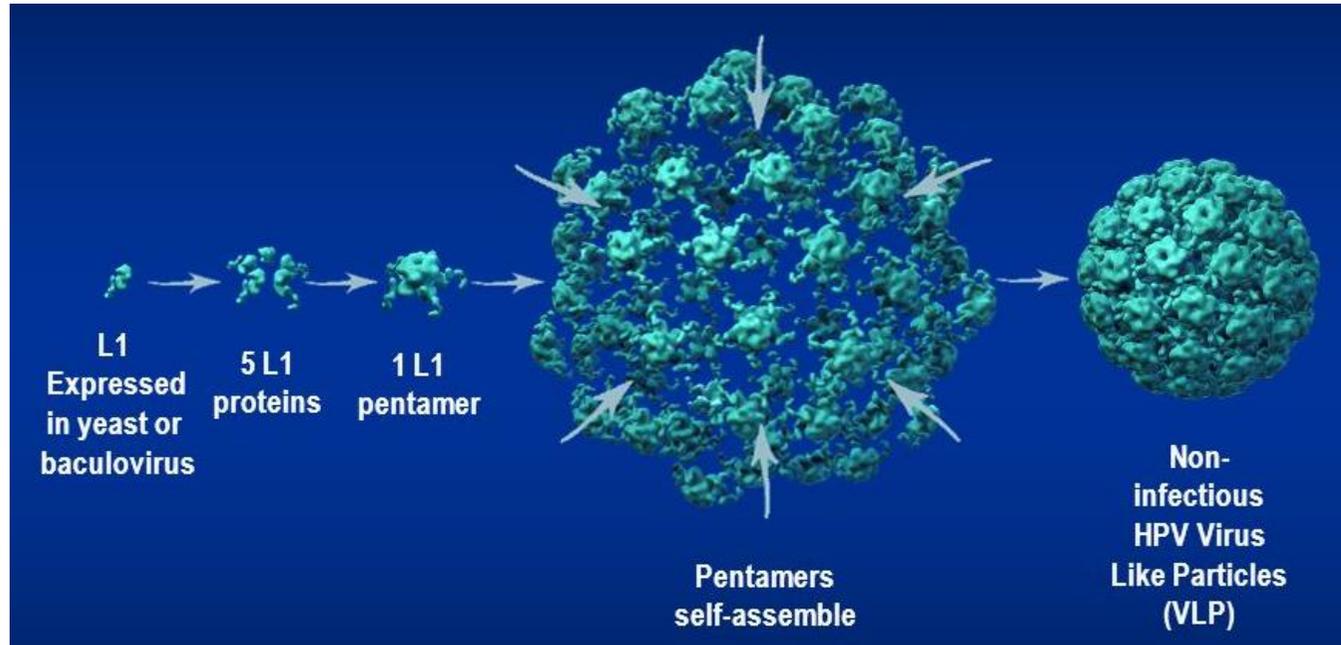
🔗 à utiliser uniquement pour un schéma vaccinal initié avec ce vaccin et uniquement chez les filles

entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses espacées de 6 mois

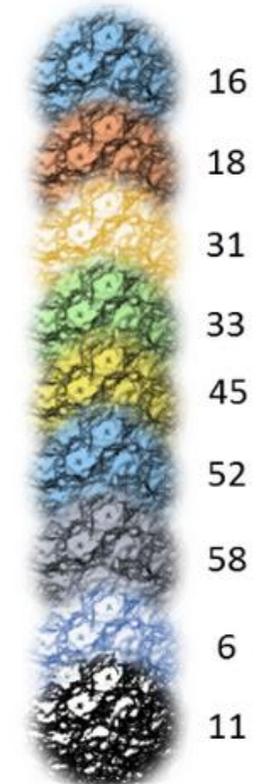
entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois

**Ne pas se dispenser d'un dépistage du cancer du col de l'utérus
chez les femmes vaccinées**

Prévention primaire (3)



HPV VLPs L1



Gardasil9® (MSD)

⇒ Les protéines L1 s'auto-assemblent en **VLP**, elles sont **non infectieuses**

Prévention secondaire (1)

☞ **Dépistage du cancer du col de l'utérus**

☞ **Recommandations de juillet 2019**

*** Femmes âgées de 25 à 30 ans**

⇒ réalisation de 2 examens cytologiques à un an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des 2 premiers est normal

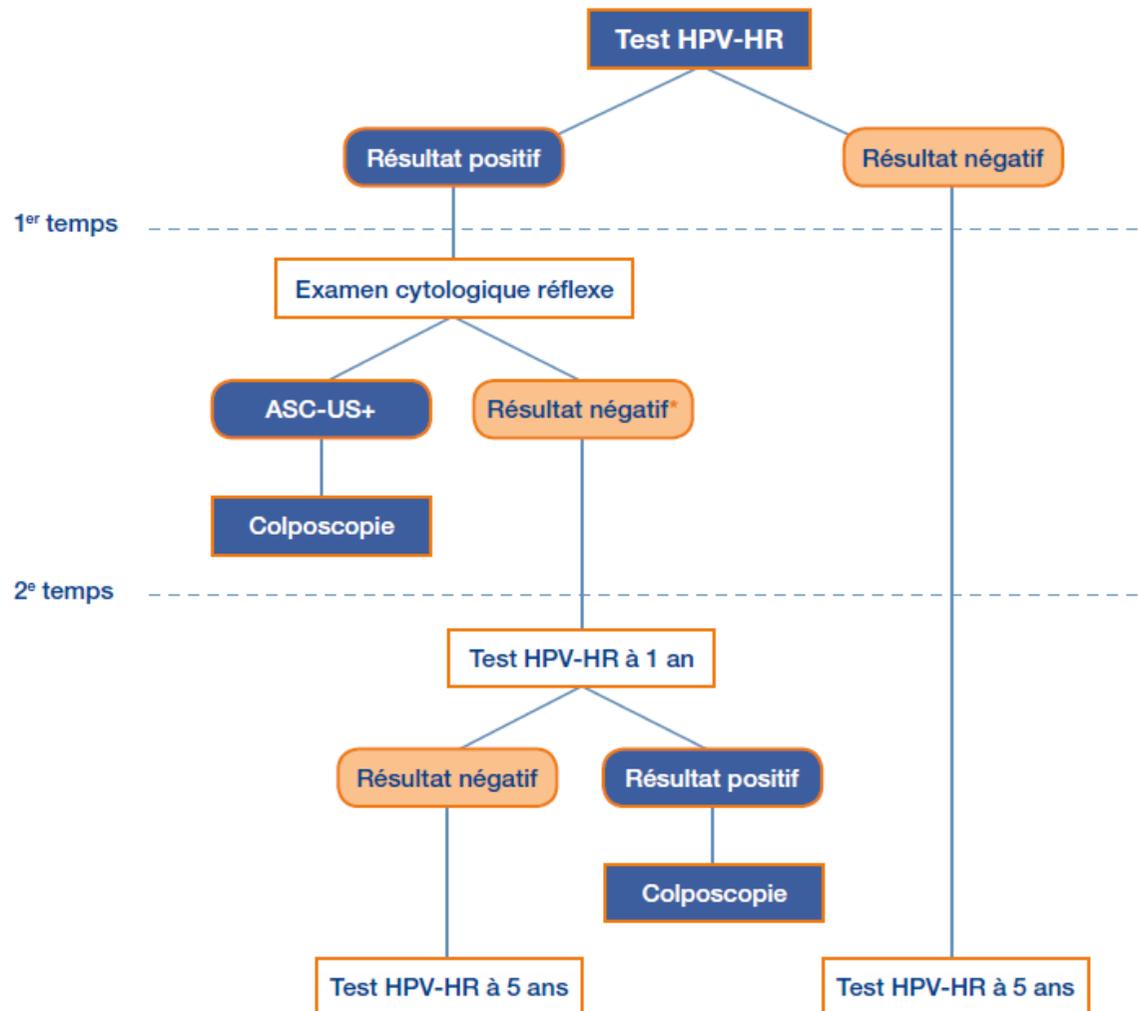
*** Femmes âgées de 30 à 65 ans**

⇒ à partir de 30 ans, le test HPV remplace l'examen cytologique

⇒ le rythme entre 2 dépistages par test HPV est de 5 ans si le résultat du test est négatif

Prévention secondaire (2)

Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV a été proposé en dépistage primaire du CCU



* résultat négatif pour une lésion intra-épithéliale ou maligne

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Recommandations de prise en charge du VIH, des hépatites virales et des IST : rapport d'experts

3 octobre 2023



L'ANRS Maladies infectieuses émergentes et le CNS ont été missionnés par le ministre chargé de la santé pour conduire une actualisation des recommandations françaises de prise en charge du VIH, des hépatites virales, et des IST.

L'actualisation des recommandations est placée sous la responsabilité du Pr. Pierre Delobel.

Les travaux sont réalisés sous l'égide de l'ANRS Mie et du CNS, et de la HAS pour les chapitres ayant trait aux aspects de thérapeutique anti-infectieuse, curative et préventive.

Vous trouverez ici les différents chapitres des recommandations dans leur version la plus récente.

<https://cns.sante.fr/dossiers/dossier-experts/rapport-experts-2023/>

Primo-infection à VIH

☞ **50 %** des patients avec des symptômes et/ou des signes cliniques

☞ La **primo-infection** associe de façon variable

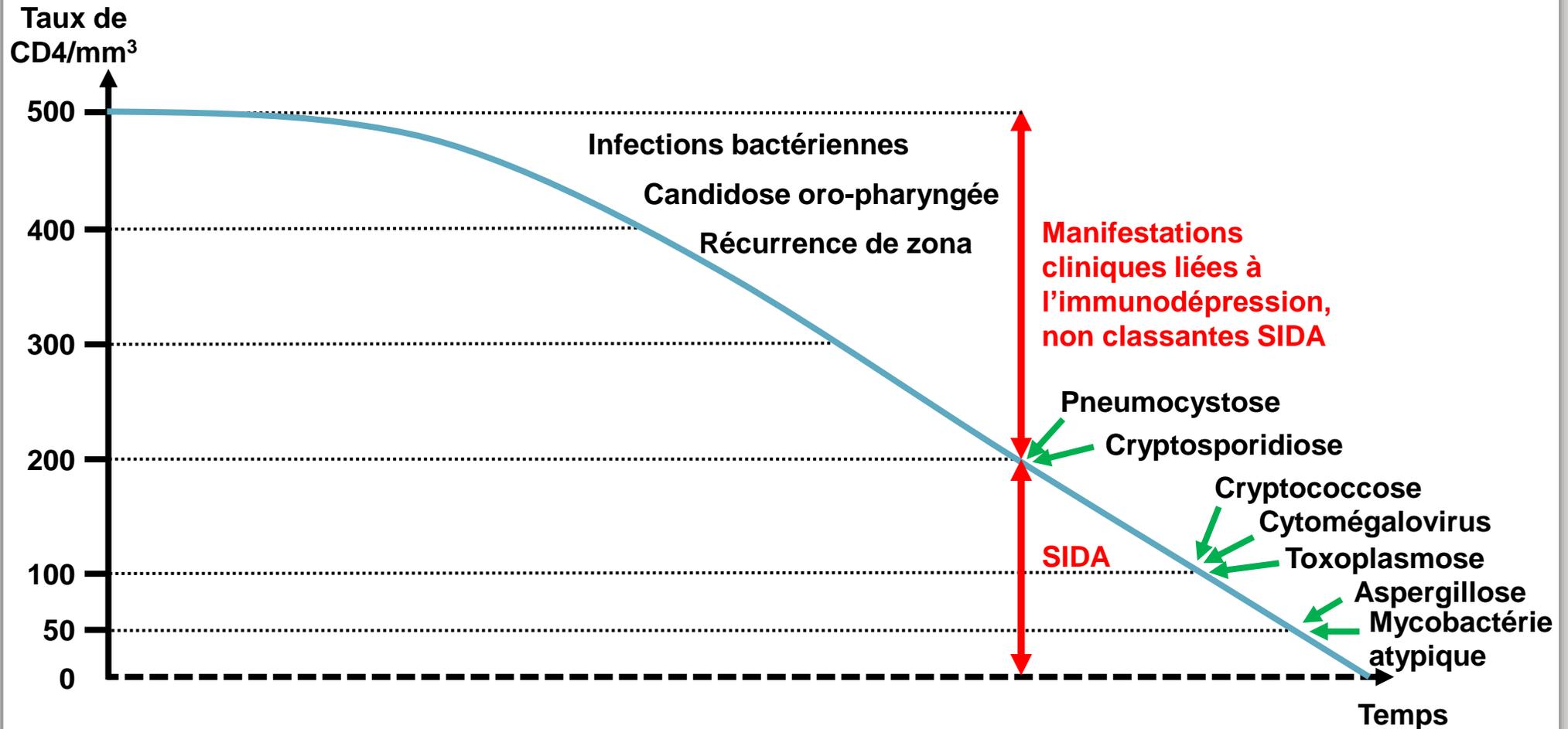
des **signes cliniques**

↪ syndrome viral aigu (fièvre +++, céphalées +++, malaise, asthénie), polyadénopathie +++, manifestations cutanéomuqueuses (angine ou pharyngite, rash), troubles digestifs (diarrhée), symptômes neurologiques +++ (troubles cognitifs, déficit moteur, neuropathie, méningite lymphocytaire, encéphalite)

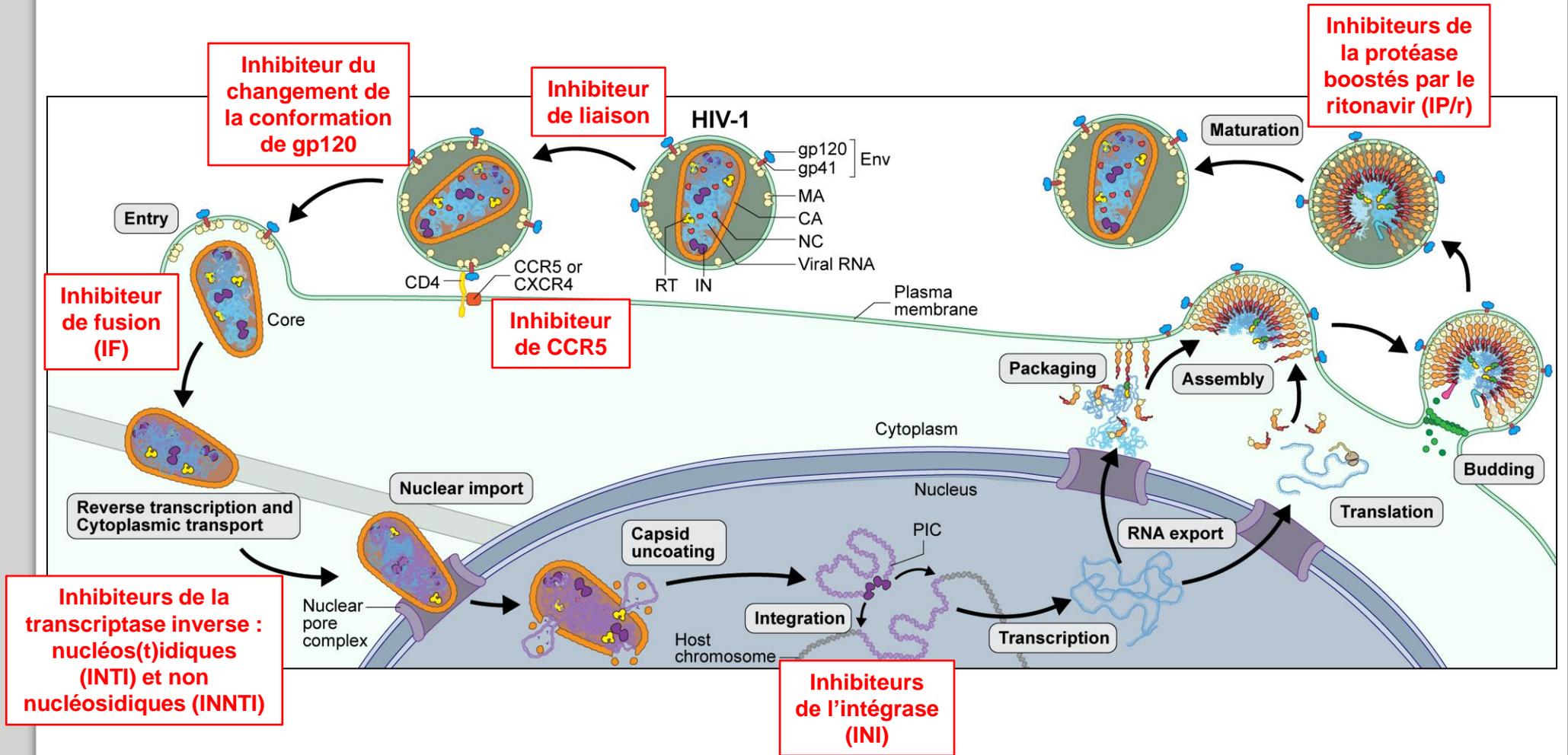
des **anomalies biologiques**

↪ hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce), cytolyse hépatique

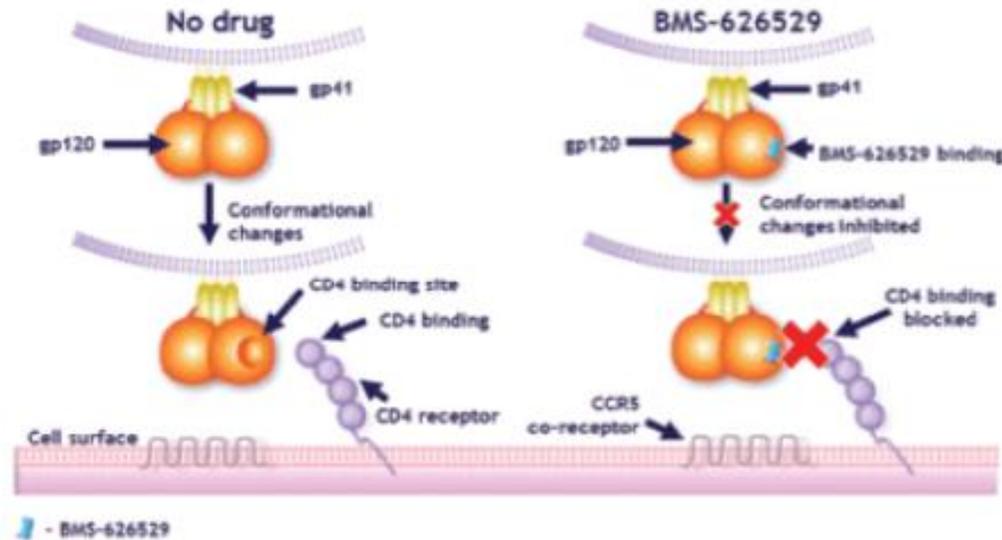
Survenue des infections en fonction du taux de lymphocytes T CD4



Cycle de réplication et classes d'antirétroviraux

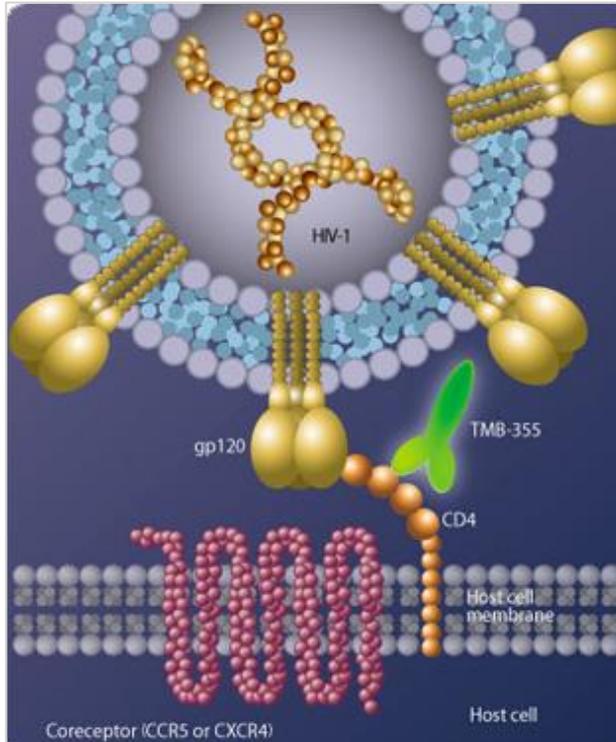


Inhibiteur de liaison gp120 - CD4 (Fostemsavir)



- 👉 Fostemsavir (Rukobia®), AMM en 2021
- 👉 Prodrogue, molécule active = Temsavir
- 👉 Bonne tolérance, voie orale
- 👉 Indiqué en cas d'échec thérapeutique
- 👉 Pas actif sur le VIH-2

Inhibiteur post-fixation gp120 - CD4 (Ibalizumab)



- ☞ Anticorps humanisé Ibalizumab (Trogarzo®)
- ☞ Cible = récepteur CD4
- ☞ Bloque le changement de conformation de la gp120
- ☞ Pas administrable par voie orale
 - ☞ Voie IV
- ☞ Option de dernier recours pour des patients avec un VIH multi-résistant

Critères d'initiation d'un traitement antirétroviral

☞ **Toute personne vivant avec le VIH**

☞ **quel que soit le taux de CD4**

Traitement le plus proche du diagnostic

☞ **Cas particuliers**

Personnes ayant une charge virale faible (< 1 000 copies/mL)

⇒ **Écarter un défaut de quantification ou une prise cachée d'antirétroviraux**

⇒ **Ne reporter l'initiation du traitement que si CD4 > 500/mm³ de façon stable**

HIV controllers, long term non progressors (< 1 %)

Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral

☞ Trithérapie

2 INtTI

= Ténofovir + Emtricitabine

OU Abacavir + Lamivudine

+ 3^{ème} agent

INNTI = Rilpivirine OU doravirine

INI = Dolutégravir OU Bictégravir OU Raltégravir

Soit **IP** = *Darunavir boosté par le ritonavir (en alternative)*

☞ Bithérapie possible en première ligne

1 INTI = lamivudine

+ **1 INI** = dolutégravir

☞ Utilisation limitée

☞ face à un échec thérapeutique

Enfuvirtide, Maraviroc, Ibalizumab, Fostemsavir

Virus de l'hépatite A

Pathologie

☞ Période d'incubation d'environ 30 jours

☞ Hépatite aiguë

Expression clinique variable

- formes asymptomatiques ou anictériques

↳ 90 à 95 % chez l'enfant, 25 à 50 % chez l'adulte

- formes symptomatiques

↳ guérison spontanée sans séquelle

- formes fulminantes

rares < 0,5 %

insuffisance hépatocellulaire rapide

Élévation des ALAT

Il n'y a jamais de passage à la chronicité

Prophylaxie et traitement

☞ Prophylaxie non spécifique

- Respect des règles d'hygiène
- Amélioration des conditions sanitaires

☞ Prophylaxie spécifique

- Vaccin à virus inactivé
- Vaccin recommandé pour
 - les voyages en zone d'endémie
 - les sujets exposés au péril fécal
 - les sujets atteints d'une pathologie hépatique
 - les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination
 - les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH)

Pas de traitement antiviral spécifique

Virus de l'hépatite B (VHB)

Pathologie (1)

☞ Période d'incubation de 1 à 3 mois

☞ Hépatite aiguë

* Expression clinique variable

- formes asymptomatiques ou anictériques

↳ fréquentes 70 à 80 %

- formes symptomatiques

20 à 30 %

associées classiquement à un ictère

- formes fulminantes

rares 1 à 2 %

insuffisance hépatocellulaire rapide

* Élévation des ALAT

Dans 95 % des cas, guérison spontanée sans séquelle chez l'adulte

Pathologie (2)

↳ Hépatite chronique

* 5 % des cas chez l'adulte mais 90 % des cas chez le nouveau-né

* Persistance de l'antigène HBs pendant plus de 6 mois

↳ évolution vers la cirrhose en 10 à 20 ans (20 %)

↳ évolution vers l'hépatocarcinome (3 à 5 % par an au stade de cirrhose)

Marqueurs biologiques et virus de l'hépatite B

	Antigènes		Anticorps				ADN
	HBs	HBe	anti-HBs	anti-HBe	anti-HBc		
					IgM	Ig totales	
Incubation	+	+	-	-	+/-	+/-	+
Phase aiguë	+	+	-	-	+	+/-	+
Evolution favorable	+	-	-	+	+	+	±
« Guérison » / Hépatite résolutive	-	-	+	+	-	+	Non détectable
Vaccination	-	-	+	-	-	-	-

Chronicité et nomenclature

	Faible probabilité de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe	Probabilité certaine de séroconversion Ag HBe/Anti-HBe et de contrôle de la charge virale	1-3 % de séroconversion Ag HBs/Anti-HBs par an	Absence de contrôle du VHB malgré des anticorps anti-HBe généralement présents
	Phase 1 : Infection chronique	Phase 2 : Hépatite chronique	Phase 3 : Infection chronique	Phase 4 : Hépatite chronique
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
ADN VHB	> 10 ⁷ UI/mL	10 ⁴ - 10 ⁷ UI/mL	< 2 000 UI/mL**	> 2 000 UI/mL
ALAT	Normale	Élevée	Normale	Élevée*
Fibrose	0 ou minime	Modérée à sévère	0 ou minime	Modérée à sévère
Ancienne terminologie	Tolérant immun	Hépatite active avec Ag HBe positif (virus sauvage)	Portage inactif	Hépatite active avec Ag HBe négatif (le plus souvent mutant précore)

* Persistant ou intermittent

** Max 20 000 UI/mL si pas de signe d'hépatite

Indications de traitement (1)

☞ **Patients ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB**

Phases d'hépatite B chronique

avec Ag HBe (-)

+ ADN VHB > 2 000 UI/mL

+ ALAT > N ou fibrose \geq 2

avec Ag HBe (+)

+ ADN VHB > 20 000 UI/mL

+ ALAT > 2N ou fibrose \geq 2

Cirrhose compensée ou non

avec ADN VHB détectable

Carcinome hépatocellulaire

Manifestations extra-hépatiques liées au VHB

Indications de traitement (2)

☞ Patients à risque de complications liées au VHB

Co-infection par le VHD, le VHC ou le VIH

Haut risque évolutif en raison d'un antécédent familial de cirrhose ou d'hépatocarcinome cellulaire

Risque de réactivation (traitement immunosuppresseur, immunothérapie)

☞ Prévention de la transmission mère-enfant

si ADN VHB élevé ($\geq 200\ 000$ UI/mL) chez la femme enceinte sans indication de traitement

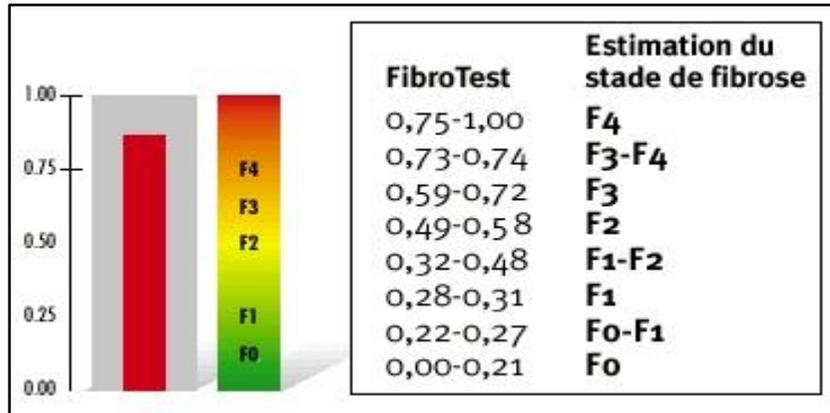
☞ Toute personne ayant un ADN VHB positif et un risque élevé de transmission du VHB

Professionnels de santé, usagers de drogues par voie IV, personnes à risque de transmission par voie sexuelle

☞ traitement à proposer

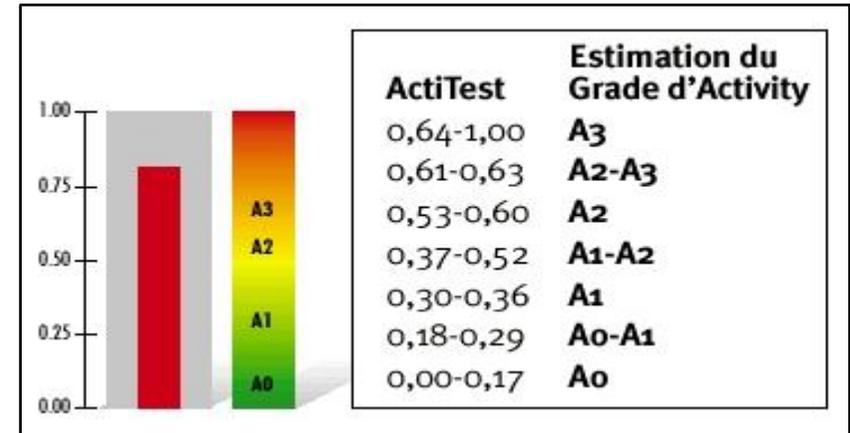
Prédiction du stade et du grade de la maladie hépatique

Fibrotest



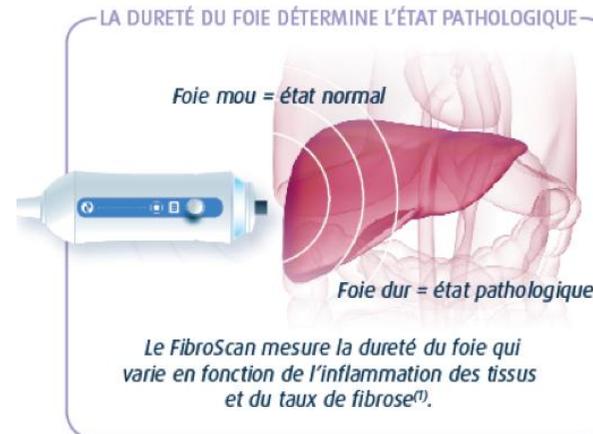
= index de fibrose

Actitest



= activité nécrotico-inflammatoire dans les hépatites chroniques B et C

FibroScan



Molécules thérapeutiques

☞ Interféron

Interféron- α 2a pégylé (PEGASYS®)

☞ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

1^{ère} génération

Lamivudine (ZEFFIX®)

Telbivudine (SEBIVO®)

2^{ème} génération

Entécavir (BARACLUDE®)

☞ Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse

1^{ère} génération

Adéfovir dipivoxil (HEPSERA®)

2^{ème} génération

Ténofovir disoproxil (VIREAD®)

Stratégies thérapeutiques : traitement de l'hépatite B chronique

👉 Interféron- α 2a pégylé

⇒ 48 semaines

↳ Fonction de la réponse virologique et du suivi du titre de l'antigène HBs

👉 Analogues nucléos(t)idiques

1^{ère} ligne de traitement

⇒ **monothérapie par ténofovir ou entécavir**

↳ plusieurs années

* jusqu'à la perte de l'Ag HBs, avec ou sans séroconversion

* jusqu'à la séroconversion HBe avec ADN VHB indétectable après 12 mois de traitement pour consolidation (en l'absence de cirrhose)

* après 3 ans d'ADN VHB indétectable sous traitement (en l'absence de cirrhose)

Objectifs du traitement

☞ Améliorer la survie et la qualité de vie des patients

- * en empêchant la progression vers la cirrhose, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire et le décès
- * en permettant les séroconversions
 - Ag/Ac HBe = 1^{er} verrou immunologique
 - Ag/Ac HBs = 2^{ème} verrou immunologique
- * en inhibant la réplication du VHB de façon prolongée = ADN VHB indétectable
 - normaliser les transaminases
 - stabiliser, voire améliorer les lésions histologiques

Vaccin contre le VHB

↳ Vaccin recombinant

↳ antigène HBs

↳ Vaccination recommandée des personnes à risque et obligatoire pour tous les nourrissons

avec un rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus

↳ Vaccination obligatoire des professionnels de santé et des étudiants en filière de santé

↳ Schéma préférentiel en 3 injections

* 0 - 2 - 7 mois chez le nourrisson en association avec les autres vaccins nécessaires à cet âge (2, 4 et 11 mois)

* même schéma aux autres âges ou schéma à 2 doses

↳ Titre anticorps anti-HBs protecteurs

⇒ > 10 UI/L

↳ obtenu 1 à 2 mois après la dernière injection chez plus de 95 % des personnes vaccinées