

Traitement des herpès virus

Y.Yazdanpanah
Service Universitaire des Maladies
Infectieuses et du Voyageur
C.H.Tourcoing
CNRS URA 362, Lille

Virus responsables d'infection chez l'homme

- HERPES VIRUS SIMPLEX types 1 ET 2 (HSV1 et HSV2)
- VIRUS ZONA-VARICELLE (VZV)
- CYTOMEGALOVIRUS (CMV)
- EPSTEIN BARR VIRUS (EBV)
- HERPES VIRUS HUMAIN 6 (HHV6) : exanthème subit
- HERPES VIRUS HUMAIN 7 (HHV7)
- HERPES VIRUS HUMAIN 8 (HHV8) :
 - Sarcome de Kaposi
 - Lymphomes primitifs des séreuses
 - Maladie de Castleman

HERPES VIRUS SIMPLEX types 1 ET 2

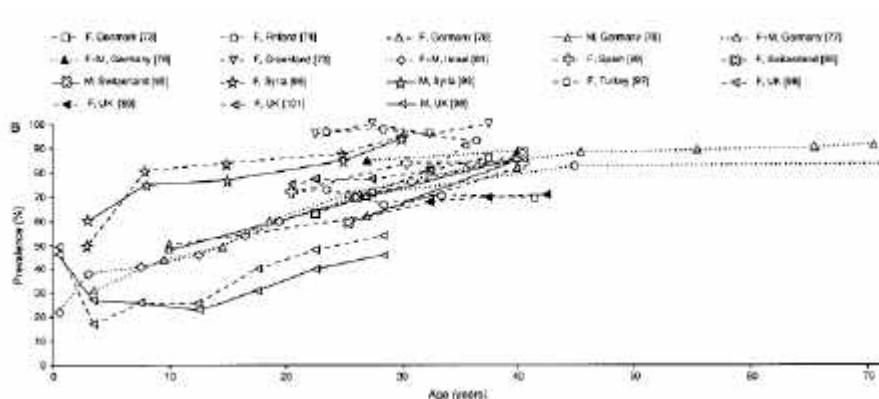
- HSV-1 :
 - Séroprévalence chez l'adulte dans les pays du Nord : 40-60%
 - Formes oro-faciales
 - Formes génitales en augmentation (15 – 40%)
 - Formes neurologiques : méningo-encéphalites
- HSV-2
 - Séroprévalence à 60 ans : 35 - 60%
 - Formes génitales
 - Formes neurologiques : méningites
 - Herpès néonatal

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Séroprévalence HSV-1



Smith et al, J Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

HERPES VIRUS SIMPLEX types 1 ET 2

- Propagation hématogène : rare
- Propagation le long des tronc nerveux :
 - Ganglions nerveux sensitifs spinaux (gîtes des virus)
 - Moelle (myélite)
 - Méninges (méningite)
 - Encéphale (encéphalite)

Stress
Fièvre
Régles
Baisse de l'immunité
Soleil

Réplication virale par voie
nerveuse centrifuge vers la peau



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

HERPES VIRUS SIMPLEX types 1 ET 2

- Primo-infection herpétique : premier contact infectant, symptomatique ou asymptomatique
- Récurrence : expression clinique d'une réactivation virale
- Excrétion virale asymptomatique : détection du virus en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles
 - Femmes aux ATCD HSV 2 : PCR journalier + dans 38% des cas (Wald et al., J Clin Investig 1997)

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic des lésions cutanées (1)

Techniques « traditionnelles » : Examen direct par IF et culture, importance de la qualité du prélèvement :

choisir des lésions fraîches, avant tout traitement local

effectuer un écouvillonnage appuyé sur la périphérie

faire un plt pour ED et un plt pour la culture

à placer dans milieu de Hanks ou virocult; transport rapide

Lille, le 08/03/05

DUACAI

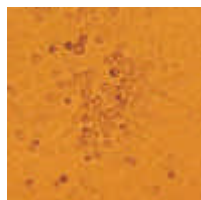
Y.Yazdanpanah

Diagnostic des lésions cutanées (2)

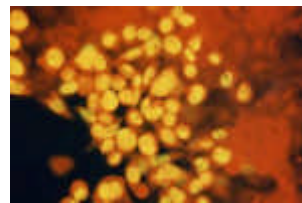
Isolement sur cellules

Technique de référence → virions infectieux

Facile et rapide pour HSV (délai de réponse: 2-3 j)



HSV



VZV

Coût: B150 (soit 140,5 €)

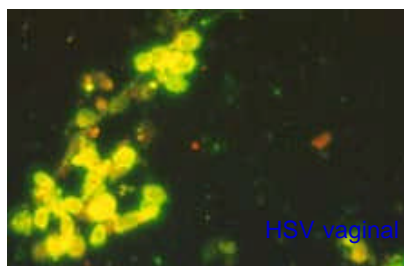
Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic des lésions cutanées (2)

« Examen direct » : recherche directe des Ag par IF
 Bonne technique rapide (délai de réponse: 2 h); lecteur expérimenté
 Interprétable si nombre de cellules prélevées > 20
 Inadapté au dépistage des infections asymptomatiques



HSV vaginal

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Sensibilité: 74 à 100% par rapport à la culture; meilleure si vésicules jeunes

Coût: B40 soit 10,8 €

Diagnostic des lésions cutanées (4)

Référence	Virus	Nb Plts	Sensibilité		
			Culture	IF	PCR
Safrin S , Sex Transm Dis, 1997, 24: 176	HSV	246	79%		100%
Espy MJ, JCM, 2000, 38: 3187	VZV	253	52%		100%
Bezold G, Eur J Dermatol, 2001, 11:108	VZV	60		77%	100%
Beards G, J Med Virol, 1998, 54: 155	HSV	132	56%		100%
	VZV		47%		100%
Sauerbrei A, Med Klin, 2002, 97: 123	VZV	100	20%	82%	94%

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic des lésions cutanées (6)

Délai de réponse PCR: quelques heures en cas d'urgence

Coût: Examen hors nomenclature HN (≈ 54 à 68 €)

Quand prescrire une recherche par PCR?

Retard à la mise en culture du plt

Faible quantité de prélèvement

Prélèvement sous antiviral

En conclusion: choix des examens

En première intention, IF

Puis, selon le contexte, culture ou PCR

Diagnostic sérologique: peu d'intérêt

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic d'herpes génital (1)

Intérêt de la PCR : Sensibilité > à celle de la culture

Référence	Nbre de plts	Résultats
Cone RW, JCM, 1993, 31: 1774	275	145 + par culture 179 + par PCR
Marshall DS, Mod Pathol, 2001, 14: 152	100	32 + par culture, 36 + par PCR
Scoular A, Sex Transm Infect, 2002, 78: 21	236	88 + par culture, 109 + par PCR
Ramaswamy M, Sex Transm Dis, 2004, 80: 406	233	79 + par culture 132 + par PCR

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic d'herpes génital (2)

Détection virale plus prolongée par PCR que par culture:
virus détecté durant 6,8 j par PCR et 2,6 j par culture
(Cone RW, JID, 1991, 164; 757)

Les virus uniquement détectés par PCR sont infectieux car
négativation de la PCR sous ACV et « repositivation » à
l'arrêt du traitement (Wald A, J Clin Invest, 1997, 99: 1092-7)

Intérêt pour le dépistage de l'infection asymptomatique
chez la femme enceinte?

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic d'herpes génital (3)

Intérêt de la recherche des Ac spécifiques ?
Recherche par ELISA des anticorps gG1 (HSV1) et gG2
(HSV2) : sensibilité, 98%; spécificité; 97%

Intérêt chez la femme enceinte?

But: Identifier les patientes à risque de développer l'infection
durant la grossesse

Coût élevé (HN: 37,8 €) (d'autant qu'il faut tester le conjoint si
patiente séronégative)

Evaluer le rapport bénéfice/coût

Ashley et al, Clin Microbiol Rev, 1999

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic des atteintes neurologiques:

Recommandations élaborées par « International Herpes Management Forum » (Boivin G, Herpes, 2004,11 suppl 2: 48A)

PCR dans le LCR :

Sensibilité : 96%; spécificité : 98%

Peut être faussement négative :

Prélèvement trop précoce

Réalisé après plusieurs jours de traitement par antiviral

Si présence d'inhibiteurs de PCR dans le LCR

Développement de méthodes quantitatives :

Intérêt pronostique?

Suivi de l'efficacité thérapeutique

Culture: pas d'intérêt diagnostique (faible sensibilité)

Recherche des anticorps dans le LCR : pour un diagnostic rétrospectif

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

-
- Aciclovir
 - Famciclovir
 - Valaciclovir
 - Foscarnet
 - Ganciclovir
 - Cidofovir

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Aciclovir : mécanisme d'action

- Inhibe la DNA-polymérase virale
- S'incorpore dans d'ADN viral et bloque sa réplication

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Aciclovir : mécanisme d'action

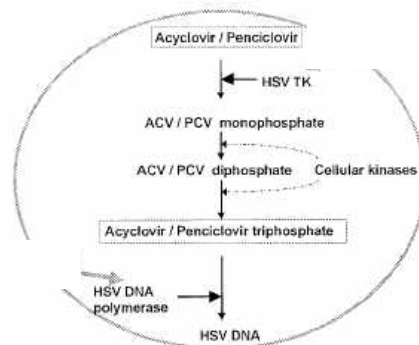


FIG. 2. Mode of action of acyclovir and penciclovir.

Bacon et al. Clin
Microbiol Rev 2003

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Pharmacocinétique

Table 2. Acyclovir exposure after valacyclovir and oral acyclovir administration.

Treatment	Valacyclovir	
	C_{max} (μM)	Daily AUC ($\mu M/h$)
Acyclovir 400 mg 2×/day	2.6, ^a 2.9 ^b	33.4, ^b 37.3 ^a
Valacyclovir 250 mg 2×/day	6.9 ^b	54.5 ^b
Valacyclovir 500 mg 1×/day	10.9 ^b	45.5 ^b
Valacyclovir 500 mg 2×/day	9.5, ^a 12.3 ^c	99.5, ^c 108.8 ^a
Valacyclovir 1000 mg 1×/day	17.2, ^a 22.6 ^b	79.8, ^b 104.3 ^a

Tyring et coll. J Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Pharmacocinétique

	Posologie	C_{max} (mg/ml)	AUC (mg/mL*h)
Valaciclovir	1g*3/j	5,0	47
Aciclovir P.O	800mg*5/j	1,6	24
Aciclovir I.V.	5mg/kg*3/j	9,8	54
	10 mg*3/j	20,7	107

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès oro-facial : primo-infection (gingivostomatite hérpétique)

- Traitement par voie générale :

- Aciclovir :

- Orale : 200 mg X 5/ j
- IV : 5 mg/kg X 3/j

Durée : 5 à 10 j

*Conférence de consensus ; prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux
chez le sujet immunocompétent; Nov 2001*

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Aciclovir vs. placebo chez les enfants présentant une gingivostomatite hérpétique

Table 2 Median (range) duration (in days) of clinical variables in 61 children with confirmed herpes simplex virus gingivostomatitis : Amir et coll. Br Med J 1997

Clinical variable	Aciclovir (n=31)	Placebo (n=30)	Difference in medians (95% CI)
Oral lesions	4 (2-12)	10 (3-15)	6 (4.0 to 8.0)
Fever	1 (1-3)	3 (1-6)	2 (0.8 to 3.2)
Extraoral lesions	0 (0-8)	5.5 (0-16)	5.5 (1.0 to 10.0)
Drooling	2 (0-8)	5.5 (0-12)	3.5 (2.0 to 5.0)
Eating difficulties	4 (1-12)	7 (3-14)	3 (1.3 to 4.7)
Drinking difficulties	3 (1-8)	6 (1-11)	3 (1.1 to 4.9)
Viral shedding	1 (1-3)	5 (1-10)	4 (2.9 to 5.1)

Trt dans les 3 j qui suivent le début de la symptomatologie

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès oro-facial : récurrence

- Traitement curatif :
 - Traitement locaux : aucun essai clinique permettant son utilisation
 - aucune recommandation de traitement
 - Par voie générale : aciclovir évalué mais résultats non concluants
 - aucune recommandation de traitement

Conférence de consensus ; prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent; Nov 2001

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès oro-facial : récurrence Trt curatif

- Traitement locaux
 - Aciclovir
 - Penciclovir
 - Ndocosanol
 - Foscarnet
 - Vidarabine
 - Edoxudine
 - Idoxuridine

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement locaux : Penciclovir

- Métabolite actif de la famciclovir
- Après pénétration, phosphorylé en dérivé triphosphate capable d'inhiber la réplication virale en bloquant son ADN polymérase

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Efficacité du penciclovir 1 % pour traiter l'herpès labial récidivant

Spruance et al. JAMA 1997

- Essai clinique randomisé double aveugle
- Intervention : en cas de récurrence dans l'heure qui suivait l'apparition des signes ou des symptômes
 - appliquée toutes les deux heures pendant les heures d'éveil, pendant quatre jours
- Résultats :

	Penciclovir	Placebo
– La guérison des lésions :	4,8 j	5,5 j
– La durée de la douleur :	3,5 j	4,1 j
– la durée de l'excrétion virale :	3,0 j	3,0 j

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès oro-facial : récurrence, Trt curatif

- Aciclovir par voie générale :
 - « Oral aciclovir : limited efficacy on lesion healing »
Simmons et al. J Infect Dis 2002
 - « Oral aciclovir : efficacy in severe oro-labial recurrences when initiated early »
Nikkels et al. Am J Clin Dermatol 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Pharmacocinétique

Table 2. Acyclovir exposure after valacyclovir and oral acyclovir administration.

Treatment	Valacyclovir	
	C_{max} (μM)	Daily AUC ($\mu M/h$)
Acyclovir 400 mg 2×/day	2.6, ^a 2.9 ^b	33.4, ^b 37.3 ^a
Valacyclovir 250 mg 2×/day	6.9 ^b	54.5 ^b
Valacyclovir 500 mg 1×/day	10.9 ^b	45.5 ^b
Valacyclovir 500 mg 2×/day	9.5, ^a 12.3 ^c	99.5, ^c 108.8 ^a
Valacyclovir 1000 mg 1×/day	17.2, ^a 22.6 ^b	79.8, ^b 104.3 ^a

Tyring et coll. J Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Valaciclovir dans le traitement curatif des récurrences : Herpès oro-facial

Laiskonis et al. J Infect Dis 2002

Treatment population	% Aborted lesions with valacyclovir regimen	
	1000 mg twice/day for 1 day (n = 154)	500 mg twice/day for 3 days (n = 154)
Intent to treat (n = 304)	42.2	46.7
Per protocol (n = 216)	48.2	51.9
Prodrome/macule at treatment onset (n = 228)	50.4	55.8
Papule at treatment onset (n = 68)	19.4	21.9
Treatment within 6 h of symptom onset (n = 271)	45.9	48.5
Treatment after 6 h of symptom onset (n = 23)	20.0	50.0
Includes "partially aborted" lesions	53.2	53.3

Aciclovir : 29 – 30%
Trt locaux : 15 – 16%

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès oro-facial : récurrence

- Traitement préventif des récurrences :
 - Herpès labial solaire :
 - Trt locaux : photoprotecteurs
 - Trt par voie générale : résultats décevants, pas d'AMM
 - Herpès labial non induit par le soleil
 - Trt locaux : pas fait preuve de leur efficacité
 - Trt par voie générale :

Conférence de consensus; Nov 2001

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement préventif des récurrences

- Herpès labial non induit par le soleil - Trt par voie générale :
 - Indications :
 - Récurrences fréquentes (au – six fois par an)
 - Retentissement professionnel
 - Trt :
 - Aciclovir : 400 mg x 2/j (*Rooney et al. Ann Intern Med 1993*)
 - Valaciclovir : 500 mg/j (*Baker et al. ICAAC 2000*)
 - Évaluation tous les 6 – 12 mois

Conférence de consensus ; Nov 2001

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès génital : primo-infection

- Traitement par voie générale :
 - Aciclovir :
 - Orale : 200 mg X 5/ j pdt 10j
 - IV : 5 mg/kg X 3/j pdt 5j
 - Valaciclovir :
 - 500 mg X 2/j pdt 10j

Conférence de consensus ; prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent; Nov 2001

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès génital : récurrence

- Traitement curatif :
 - Diminution du délai de guérison
 - Diminution de la durée de la douleur (+/-)
 - Trt : < 1 j après l'apparition des signes ou des symptômes
 - Aciclovir : 200 mg X 5/ j pdt 5j
 - Valaciclovir : 500 mg X 2/j pdt 5j

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Comparative efficacy of valacyclovir and acyclovir as episodic therapy for recurrent genital herpes.

Regimens compared	Hazard ratio (95% confidence interval), <i>P</i>	
	Episode duration ^a	Healing time ^b
Valacyclovir		
1000 mg 2x/day vs. placebo	1.76 (1.55 2.01), <.001	1.92 (1.67 2.21), <.001
500 mg 2x/day vs. placebo	1.94 (1.64 2.31), <.001	1.94 (1.59 2.36), <.001
500 mg 2x/day vs. acyclovir 200 mg 5x/day	0.93 (0.79 1.08), .34 ^c	0.96 (0.80 1.14), .62 ^c
Acyclovir 200 mg 5x/day vs. placebo	1.71 (1.41 2.06), <.001	1.90 (1.55 2.34), <.001

Bodsworth et al. Genitourin Med 1997
 Spruance et al. Arch Intern Med 1996
 Tyring et al. Arch Dermatol 1998
 Patel. J Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Comparative efficacy of valacyclovir and acyclovir in preventing development of vesicular lesions (aborting genital herpes lesions).

Treatment regimen	Probability of lesions aborting: odds ratio (95% confidence interval), <i>P</i>
Valacyclovir	
1000 mg 2x/day vs. placebo	1.31 (1.06 1.62), .01
500 mg 2x/day vs. placebo	1.44 (1.10 1.89), .01
500 mg 2x/day vs. acyclovir 200 mg 5x/day	1.02 (0.77 1.36), .89 ^a
Acyclovir 200 mg 5x/day vs. placebo	1.24 (0.90 1.72), .18 ^a

Bodsworth et al. Genitourin Med 1997
 Spruance et al. Arch Intern Med 1996
 Tyring et al. Arch Dermatol 1998
 Patel. J Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Trt < 6h après l'apparition des signes ou des symptômes

Trt pdt 3j

VIH : Valaciclovir 1g x 2/j (5 – 10j)

Traitement préventif des récurrences

- Herpès génital :
 - Indication :
 - Récurrences fréquentes (au – six fois par an)
 - Trt :
 - Aciclovir : 400 mg x 2/j
 - Valaciclovir : 500 mg/j
 - Évaluation tous les 6– 12 mois

Conférence de consensus; Nov 2001

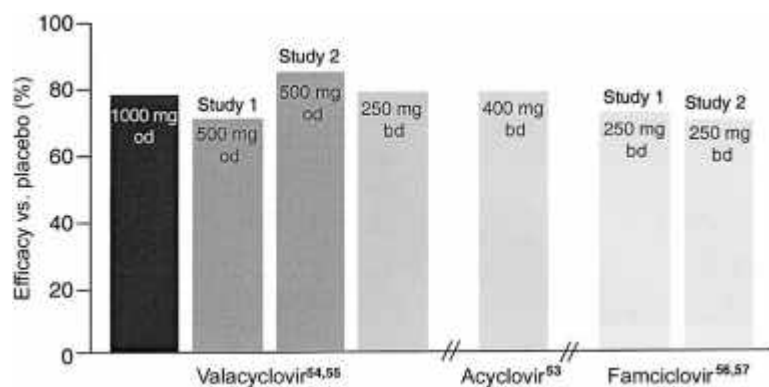
Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Relative efficacy of suppressive therapy for genital herpes: valacyclovir, acyclovir, and famciclovir vs. placebo. Dosages are once a day or twice a day

Patel. J Infect Dis 2002



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Tolérance
 Résistance
 Vacances thérapeutiques

Most common adverse events reported in subjects receiving valacyclovir or acyclovir for up to 1 year

Event	Tyring et al. J infect Dis 2002				
	Immunocompetent			HIV infected	
	Valacyclovir (n = 1493)	Acyclovir (n = 267)	Placebo (n = 228)	Valacyclovir (n = 713)	Acyclovir (n = 349)
Headache	32 (12)	37 (12)	25 (3)	18 (5)	17 (7)
Rhinitis	20 (<1)	25 (<1)	15 (0)	12 (<1)	12 (0)
Infection	15 (2)	21 (0)	11 (0)	18 (0)	13 (1)
Nausea	10 (6)	12 (6)	8 (7)	12 (6)	14 (5)
Pharyngitis	9 (1)	11 (0)	10 (<1)	11 (0)	13 (0)
Diarrhea	8 (3)	12 (5)	10 (4)	20 (5)	19 (4)
Abdominal pain	8 (3)	7 (3)	4 (3)	11 (3)	7 (2)
Rash	6 (1)	6 (1)	7 (1)	15 (1)	14 (2)
Depression	4 (1)	4 (1)	3 (1)	10 (1)	11 (0)
Fever	2 (<1)	<1 (0)	1 (0)	10 (0)	11 (<1)
Any event	82 (32)	85 (31)	67 (24)	77 (28)	77 (25)

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

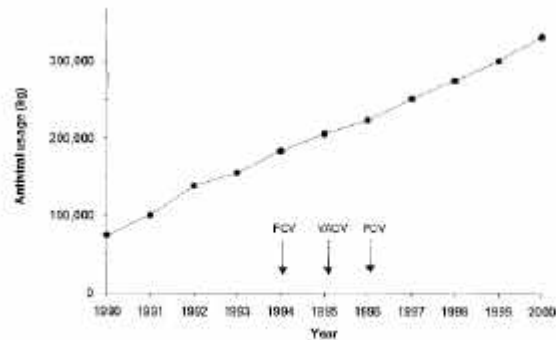


FIG. 3. Worldwide antiviral use for HSV and VZV infections. Annual sales of acyclovir, famciclovir, penciclovir, and valaciclovir for HSV and VZV infections (1990 to 2000). First launch dates for foscarnet, valaciclovir, and topical penciclovir are shown by the arrows. Data are from International Medical Statistics.

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Résistance

- Immuno-compétent : 0,3% (0.1- 0.7%)

Résistance clinique exceptionnelle

- Immunodéprimé : 4 – 7%
- Greffe de moelle, SIDA : 15%

Bacon et al. Clin Microbiol Rev 2003
 Rabella et Clin Infect Dis 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Résistance

- Foscarnet (Popp et al. Clin Infect Dis 1999)
- Cidofovir (LoPresti Clin Infect Dis 1998)

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Herpès de femme enceinte : risque de transmission

- PI : 30 à 50%
- Récurrence : 4 à 8%
- Excrétion génitale asymptomatique : 0,3% à 3%

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Primo-infection Conférence de consensus; Nov 2001

- Pendant le mois avt l'accouchement :
 - Aciclovir 200 mg x 5/j jusqu'au accouchement
- Avant le dernier mois :
 - Aciclovir 200 mg x 5/j pdt 10 jours
 - puis 400 mg x 3/j à partir de 36 semaines d'aménorrhée
- Césarienne
 - Présence de lésions herpétiques : oui
 - Absence de lésions herpétiques : discutée
 - > 1 mois non
 - < 1 mois
 - Traitement par aciclovir : pas d'argument
 - Pas de traitement : discuté

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Récurrence Conférence de consensus; Nov 2001

- Traitement curatif : aciclovir
- Traitement préventif : pas d'argument
- Césarienne :
 - Lésions herpétiques : oui
 - Début de récurrence > 7 j : non

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Excrétion virale asymptomatique

- Identifier les patientes à risque par la recherche des Ac spécifique puis
Traitement préventif ?

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement de l'infection oculaire à HSV

- Pas de corticoïdes
- Pas d'anesthésiques locaux
- Avis ophtalmo
- Aciclovir pommade ophtalmique :
5 applications par jour pdt 5 à 10 jours avec
pansements occlusifs
- Aciclovir 400 mg x 5 pdt 15 à 21 jours
ou Valaciclovir : 1g x 2/j

Aciclovir IV si kératite profonde

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

-
- [] aciclovir dans l'humeur aqueuse après administration de valaciclovir ou aciclovir :
 - 40% de la [] plasmatique

Harding et al. J antimicrob Chemo 1999

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Paralysie faciale et HSV-1

- Paralysie faciale idiopathique : réactivation d'HSV-1
 - 80 patients (47 paralysies faciales à idiopathique)
 - PCR HSV-1 dans la salive
 - PCR +
 - Paralysies faciales idiopathiques : 51%
 - Témoins : 19%

Furuta et al. J Med Virol 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Paralysies faciales idiopathiques : Trt ?

- Aucun traitement
- Corticoïdes
- Aciclovir
- Aciclovir + corticoïdes

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Paralysies faciales idiopathiques : Trt ?

- Revue de la littérature : Grogan et al Neurology 2001
- Critère d'inclusion : essais cliniques corticoïdes, aciclovir
- Critère de jugement : disparition de la paralysie faciale
- Corticoïdes vs. placebo :
 - 4 études
 - Analyse poolée des résultats
 - **OR : 1.16**, IC 95% CI 1.1 to 1.3
- Corticoïdes + aciclovir vs. corticoïdes :
 - 1 seule étude (Adour et al. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996)
 - 400 mg x 5/j vs. daily
 - **OR : 1.22**, 95% CI 1.02 to 1.45

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Paralysies faciales idiopathiques : Trt ?

- Corticoïdes : probable
- Trt antiherpétique : possible

- Quelle proportion des paralysies faciales idiopathiques imputables à HSV-1 ?
- Comment différencier ceux imputables à HSV-1 des autres ?
- Essais cliniques : valaciclovir

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Méningo-encéphalite herpétique

- Avt acyclovir :
 - Mortalité : 70%
 - Séquelles neurologiques chez les survivants : 100%
- Après acyclovir :
 - Mortalité : 20%
 - Séquelles neurologiques chez les survivants : 40 - 60%

Skoldenberg et al. Lancet 1984

Whitley et al. N Engl J Med 1986

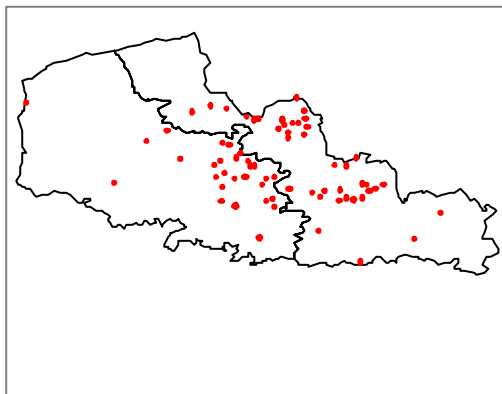
Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

**Méningo-encéphalite herpétique de l'adulte
dans la région Nord – Pas-de- Calais
1992-2003**
*étude descriptive et recherche des facteurs
prédictifs de mortalité*

1992-2003 : n = 94



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Evolution

- **Décès :**

- 15(16%) à 1 mois
- 19(20%) à 3 mois
- 21(22%) à 6 mois

- **Évolution à long terme (3 mois)**

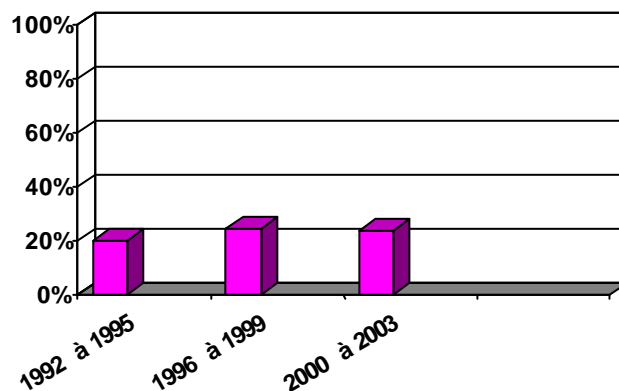
- Aucune séquelle 15 (19%)
- Séquelles minimales 13 (16%)
- Séquelles modérées 19 (24%)
- Incapacité avec perte d'autonomie 12 (15%)

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Décès : année de diagnostic



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Facteurs prédictifs de décès : analyse multivariée

Variable	Odds Ratio	IC95%	P
Age (î 10 ans)	1.8	1,2- 2,8	0.0095
Délai admission/aciclovir (j)			
< 2 j	1		
> = 2 j	3.9	1.2 – 12.0	0.02
> = 4 j	10.7	2.5 – 45.9	0.0014

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study

Franck Raschilas,^{1,2} Michel Wollf,¹ Frédérique Delatour,¹ Cendrine Chaffaut,⁴ Thomas De Broucker,⁵ Sylvie Chevret,⁶ Pierre Lebon,¹ Philippe Canton,⁶ and Flore Rozenberg,⁶ for the French Herpes Simplex Encephalitis Study Group*

Raschilas et coll Clin Infect Dis 2002

93 patients ayant une méningo-encéphalite

Période : 1991 à 1998

Lieu : Paris, Nancy

Parameter	OR (95% CI)	P
SAPS II >27 at hospital admission	3.7 (1.3 10.6)	.014
More than 2 days between hospital admission and initiation of acyclovir therapy	3.1 (1.1 9.1)	.037

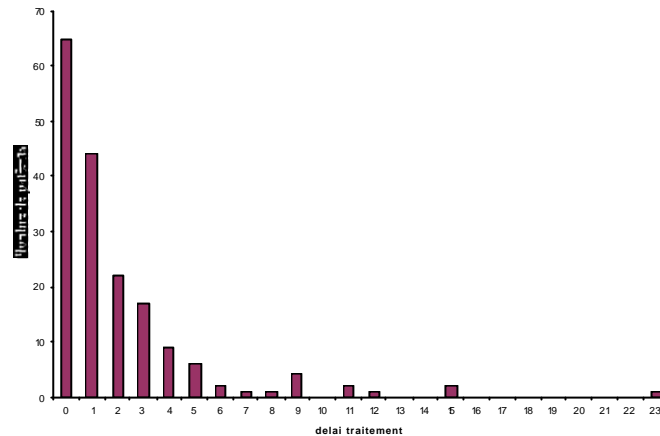
Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Délai admission/aciclovir (j) (Ile de France + région Nord – Pas-de- Calais n=182)

Mediane : 1 j (0-23)
IQ25-75 : 0-2.5 j



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Délai admission/aciclovir : analyse univariée

Variable	≤1 j N = 116	> 1 j N = 68	P
Knaus			0.06
1	62.1%	51.5%	
2	28.5%	26.5%	
3	9.5%	22.1%	
Alcool	10.3%	22.4%	0.03
Fièvre	96.2	82.0	0.003
Leuco-LCR	89	64	0.12
Leuco-LCR (<10)	10.7%	22.1%	0.05
Lymph-LCR	0.81	0.85	0.47
Delai imagerie/admission	0	1	0.001

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Varicelle

- Trt curatif
 - Pas d'indication pour un traitement curatif par aciclovir PO,
 - Trt par aciclovir voie intraveineuse :
 - Personne immunodéprimée
 - Varicelle du nouveau-né
 - Forme grave chez l'enfant de moins d'un an
 - Varicelle compliquée : pneumopathie varicelleuse
 - Varicelle chez la femme enceinte si éruption dans les 8 – 10 j avt l'accouchement

Conférence de consensus, Mars 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Aciclovir P.O et varicelle non compliquée de l'enfant

- 3 essais cliniques randomisés
- Aciclovir vs. placebo
 - Apyrexie : -1.0 à - 1.3 j (P < 0,05)
 - Intervalle de temps séparant le début de la symptomatologie et :
 - l'apparition des nouvelles lésions : effet discordant
 - l'arrêt du grattage : effet discordant
 - Complications : pas de différence

Klassen et al. Cochrane Database Syst Rev 2002

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Varicelle

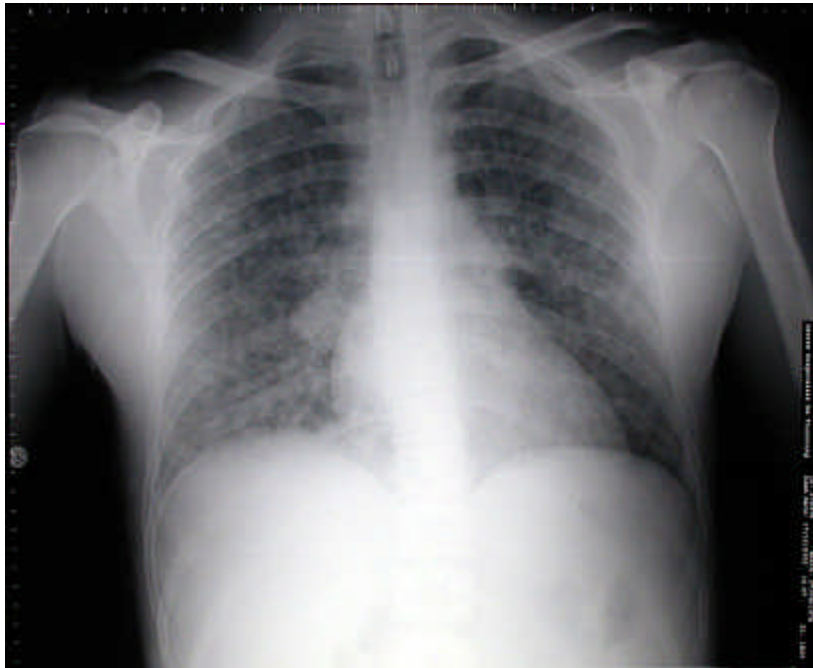
- Trt curatif
 - Pas d'indication pour un traitement curatif par aciclovir PO,
 - Trt par aciclovir voie intraveineuse :
 - Personne immunodéprimée
 - Varicelle du nouveau-né
 - Forme grave chez l'enfant de moins d'un an
 - Varicelle compliquée : pneumopathie varicelleuse
 - Varicelle chez la femme enceinte si éruption dans les 8 – 10 j avt l'accouchement

Conférence de consensus, Mars 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah



Varicelle

- Nouveau-né : 20 mg/kg/8h
- Femme enceinte : 15 mg/kg/8h
- Immunodéprimée : 10 mg/kg/8H

Durée : 8 à 10 j

Conférence de consensus, Mars 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Zona : objectif du traitement

- Accélérer la guérison des lésions cutanées
- Éviter les algies post zostériennes
- Éviter les autres complications

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Qui, quand, comment

- Immunocompétent : avant 72 h de la phase éruption
 - Zona ophtalmique :
 - Aciclovir 5 x 800/j
 - Valaciclovir 1g x 3/j pdt 7 j
 - Zona de personnes de plus de 50 ans
 - Valaciclovir 1g x 3/j pdt 7 j

Conférence de consensus, Mars 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Facteurs évolutifs d'évolution vers algies post-zostériennes

- Âge > 50 ans
- Gravité de l'éruption
- Intensité des douleurs à la phase éruptive
- Prodromes algiques plusieurs jours avant la phase éruptive

Lille, le 08/03/05

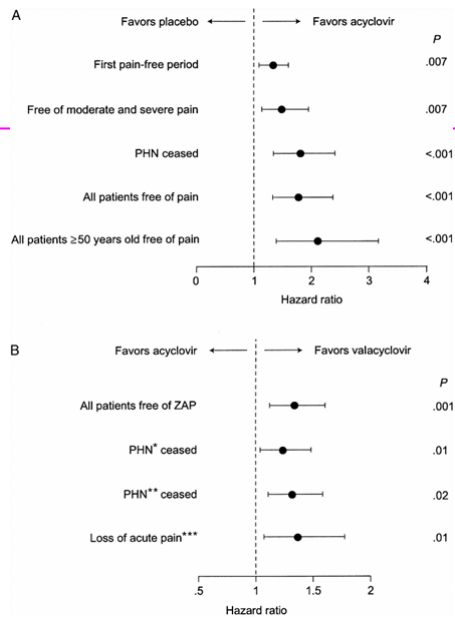
DUACAI

Y.Yazdanpanah

Estimates of hazard ratios and 95% confidence intervals for meta-analysis of studies of treatments of herpes zoster by various pain milestones. Acyclovir vs. placebo valacyclovir vs. acyclovir

Bowsher et coll. J Pain Symptom Manage 1997
 Wood et coll. Am J Med 1988
 Wood et coll. J Infect Dis 2002
 Beutner et coll Antimicrob Agents Chemo 1995

Lille, le 08/03/05



DUACAI

Y.Yazdanpanah

Qui, quand, comment

- Immunodéprimée : Aciclovir IV
 - 10 mg/kg/8h
 - La durée et la dose doivent être augmentées en cas de complications neurologiques centrales

Conférence de consensus, Mars 1998

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

CMV

- Chez le patient immunocompétent :
 - La primo-infection à CMV : le plus souvent asymptomatique, fièvre isolée de l'adulte jeune
- Chez l'immunodéprimé : infections viscérales à CMV
 - En transplantation
 - VIH
 - Immunosuppresseur, anti-TNF

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Diagnostic

- Sur sang :
 - Antigénémie pp65
 - PCR
 - Sérologie
- Sur biopsies (atteintes digestives) :
 - Histologie (sensibilité faible : 30-54%; augmentée par biopsies multiples et hybridation *in situ*)
 - Culture
 - PCR

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement curatif : VIH et immunodépression

- Ganciclovir (Cymevan) : IV
- Valganciclovir (Valcyt) : PO
- Foscarnet (Foscavir)
- Cidofovir (Vistide)

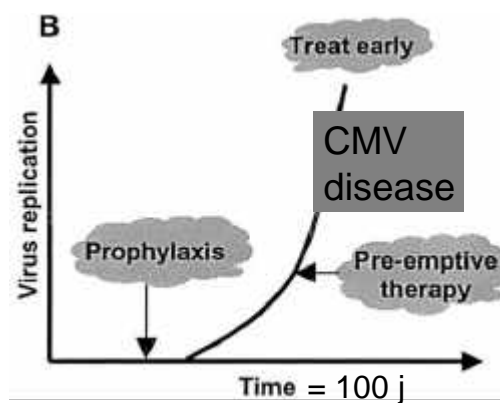
Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement préventif en transplantation

- Receveur CMV – et donneur CMV +
- Receveur CMV +



Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement préventif en transplantation (greffe de moelle)

IDSA guidelines, Clin Infect Dis 2001;
Sullivan et coll Hematology 2001

- Traitement précoce de l'infection à CMV: "Pre-emptive therapy"
 - Antigénémie pp65
 - PCR

 - Ganciclovir : Trt d'attaque IV pdt 1 semaine puis Trt d'entretien IV jusqu'à J100
 - Ganciclovir : Trt d'attaque IV pdt 2 semaines puis Trt d'entretien jusqu'à la négativation du PCR CMV

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah

Traitement préventif en transplantation (greffe de moelle)

IDSA guidelines, Clin Infect Dis 2001;
Sullivan et coll Hematology 2001

- Traitement préventif jusqu'à J100
 - Ganciclovir IV trt entretien
 - Valganciclovir PO (?) (Ljugman et coll; Blood 2002)

*Transplantation d'organe – Valganciclovir PO, Paya et coll.
Am J Transplant 2004

*Transplantation rénale – Valaciclovir PO, Lowance et coll. N
Eng J Med. 1999

Lille, le 08/03/05

DUACAI

Y.Yazdanpanah