

Antiviraux pour le traitement des infections par les herpèsvirus : classification, mécanisme d'action, spectre d'activité, résistance, perspectives

Dr David Boutolleau

Centre National de Référence Herpèsvirus (laboratoire associé)

Service de Virologie – Hôpital Pitié-Salpêtrière

Sorbonne Université – Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique Paris, France



- Rappels sur les herpèsvirus
- Antiviraux : molécules, cibles virales, mécanismes d'action
- Résistance des herpèsvirus aux antiviraux
- Autres stratégies anti-herpétiques

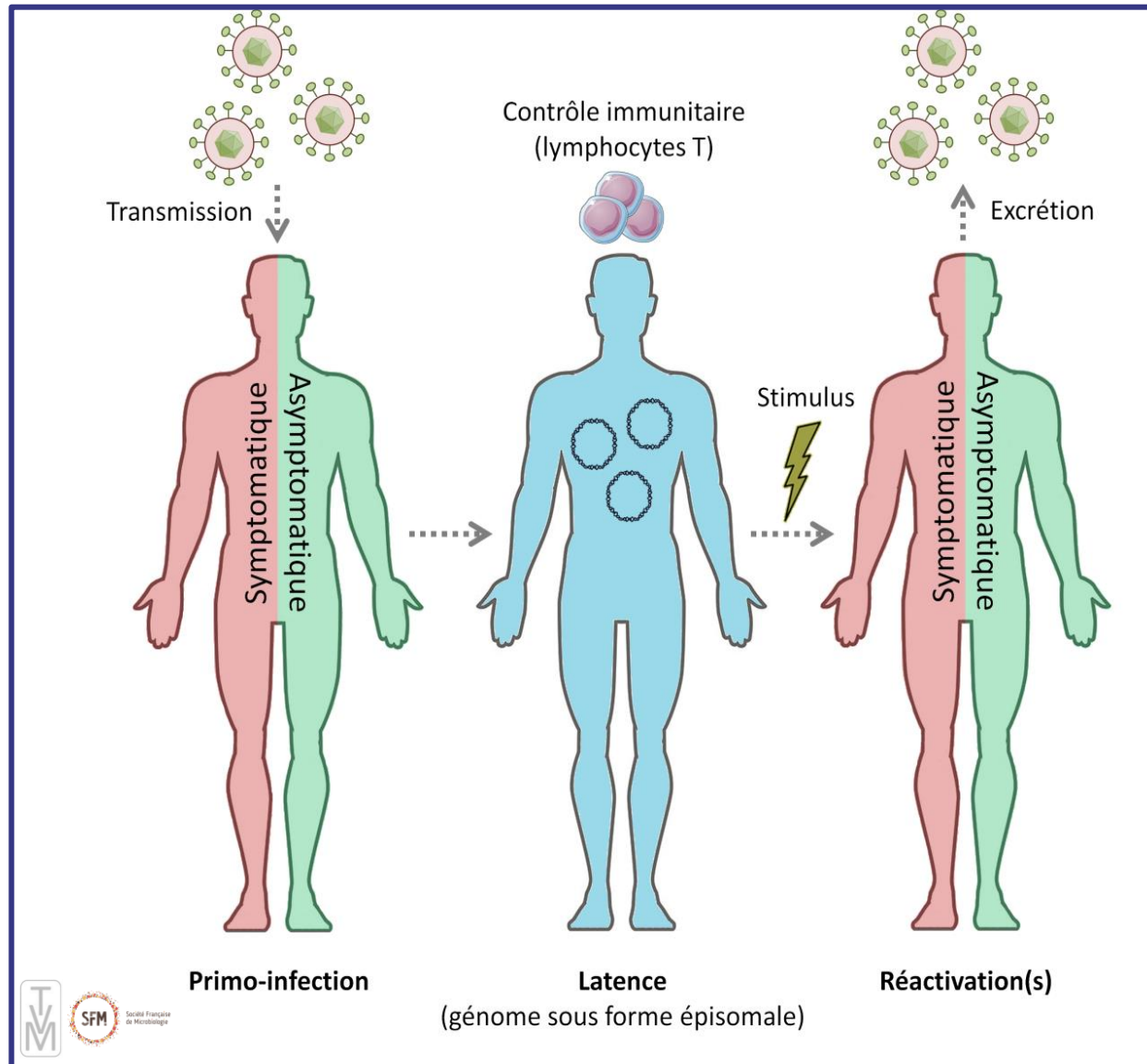
Famille des *Orthoherpesviridae*

Sous-famille	Genre	Virus
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simplex 1 (HSV1)
		Virus herpes simplex 2 (HSV2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus varicelle-zona (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus humain (CMV)
	<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6A (HHV6A)
		Herpèsvirus humain 6B (HHV6B)
		Herpèsvirus humain 7 (HHV7)
<i>Gammapherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr (EBV)
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8) (KSHV)

Population adulte en France

Virus	Séroprévalence
HSV-1	60% - 70%
HSV-2	10% - 20%
VZV	>95%
CMV	40% - 50%
HHV-6	>95%
HHV-7	>95%
EBV	>95%
HHV-8	2% - 5%

- Evolution de l'épidémiologie des herpèsvirus au cours des 20 dernières années (pays à haut revenu) :
 - Diminution de la séroprévalence et primo-infection retardée
 - Diminution des primo-infections orales par le HSV-1 pendant l'enfance
 - Augmentation des primo-infections génitales par le HSV-1 chez les adolescents et les adultes



Primo-infection

- Au cours de la petite enfance
- Asymptomatique +++
- Manifestations cliniques :
Varicelle (VZV), MNI (EBV)

Latence

- Persistance à vie
- Siège de la latence
- ADN viral intranucléaire (épisode)
- Expression de certains gènes (transcrits, protéines)
- Contrôle par le système immunitaire
- Antiviraux inefficaces

Réactivation(s)

- Différents stimuli (stress, immunodépression ...)
- Réinfection endogène (récurrence)
- Excrétion virale asymptomatique (transmission)
- Manifestations cliniques :
Zona (VZV), bouton de fièvre (HSV-1)

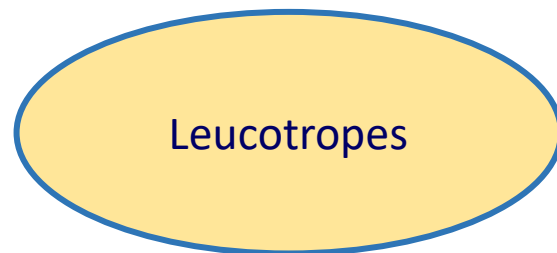
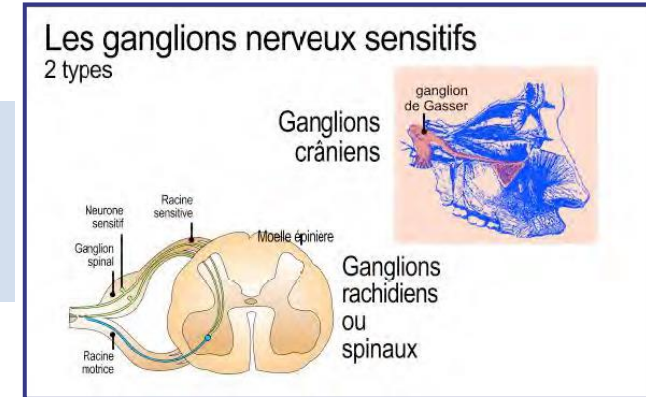


HSV-1, HSV-2, VZV



Ganglions nerveux sensitifs

Réactivation → territoire cutané-muqueux innervé



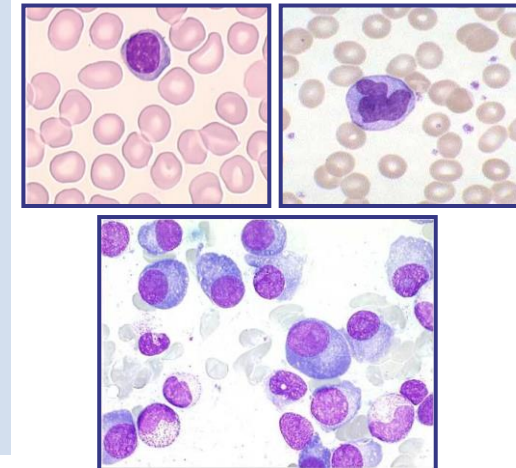
CMV, HHV-6, HHV-7

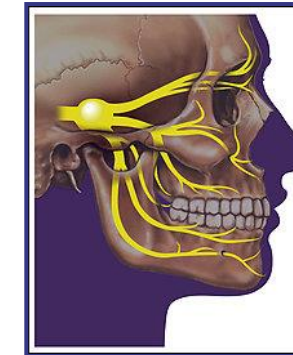
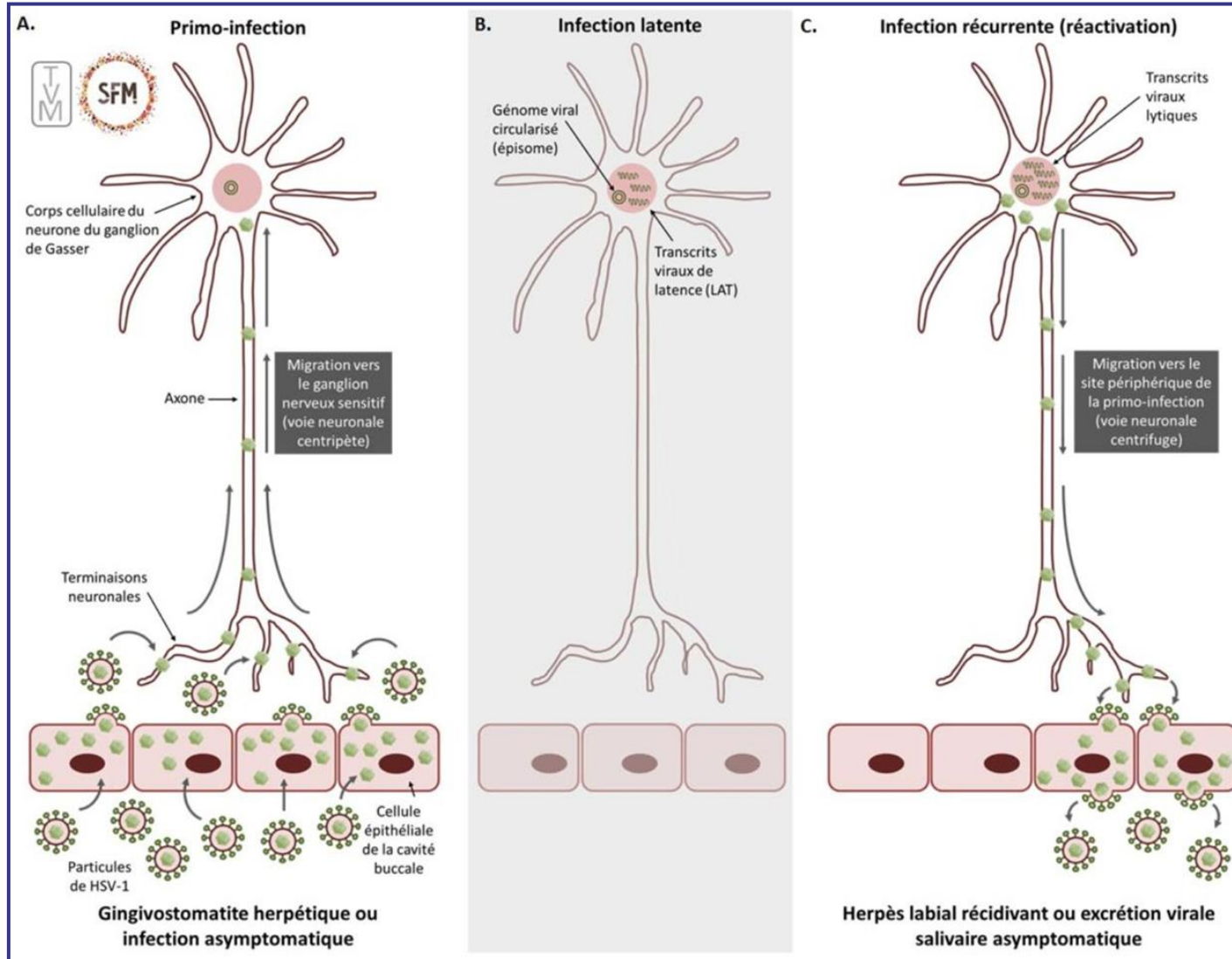
EBV, HHV-8



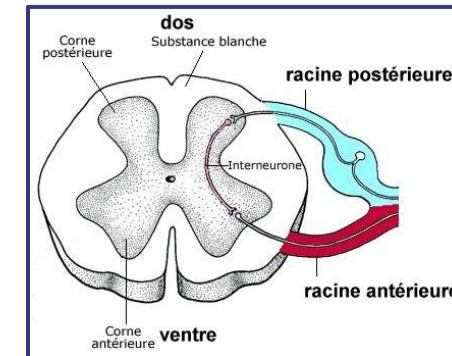
Leucocytes :

- Lymphocytes T
- Lymphocytes B
- Monocytes-macrophages
- Précurseurs de la moelle osseuse
- *Cellules endothéliales*

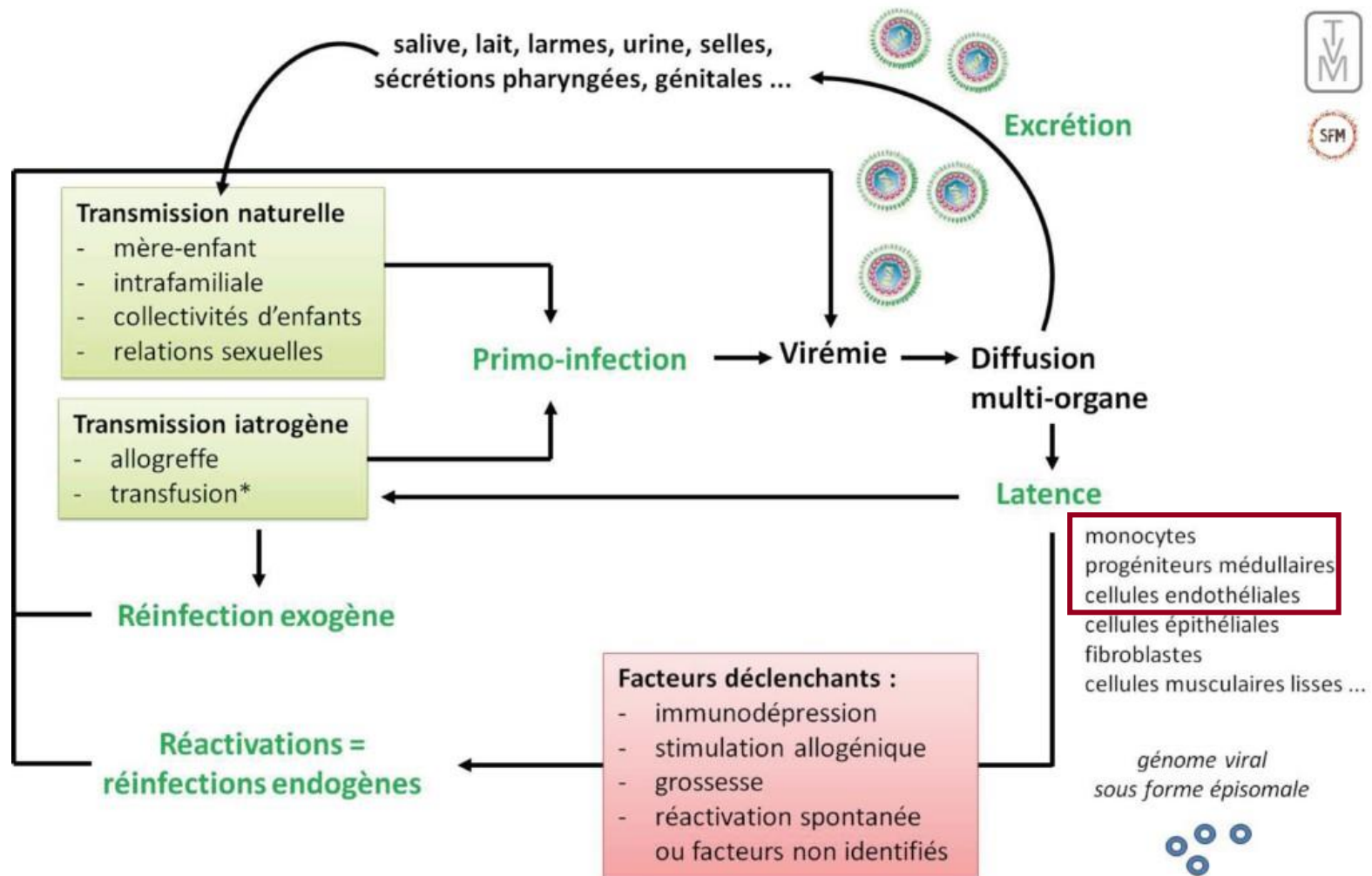




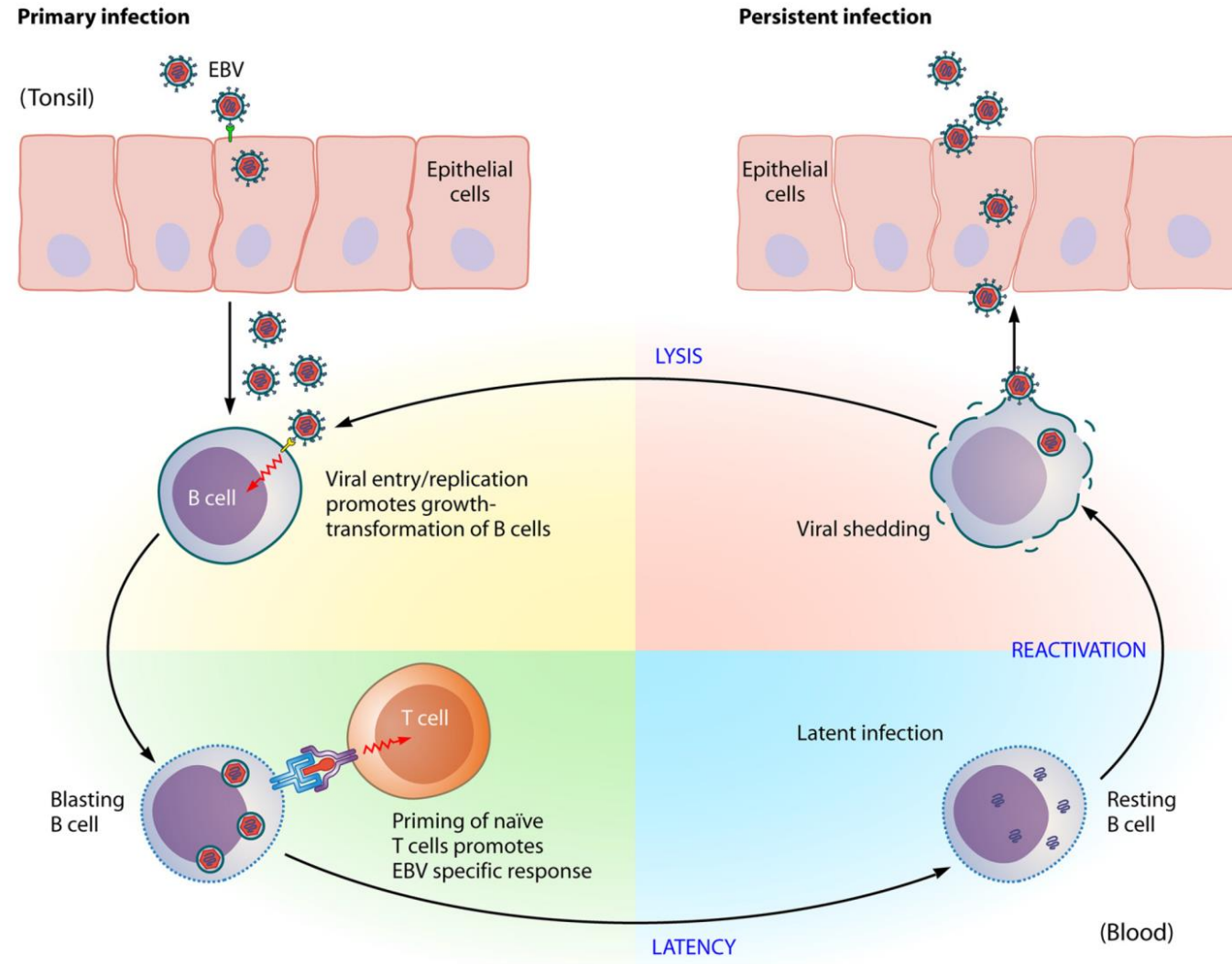
**Ganglions de Gasser
(ganglions crâniens)
HSV-1**



**Ganglions sacrés
(ganglions rachidiens)
HSV-1 et HSV-2**



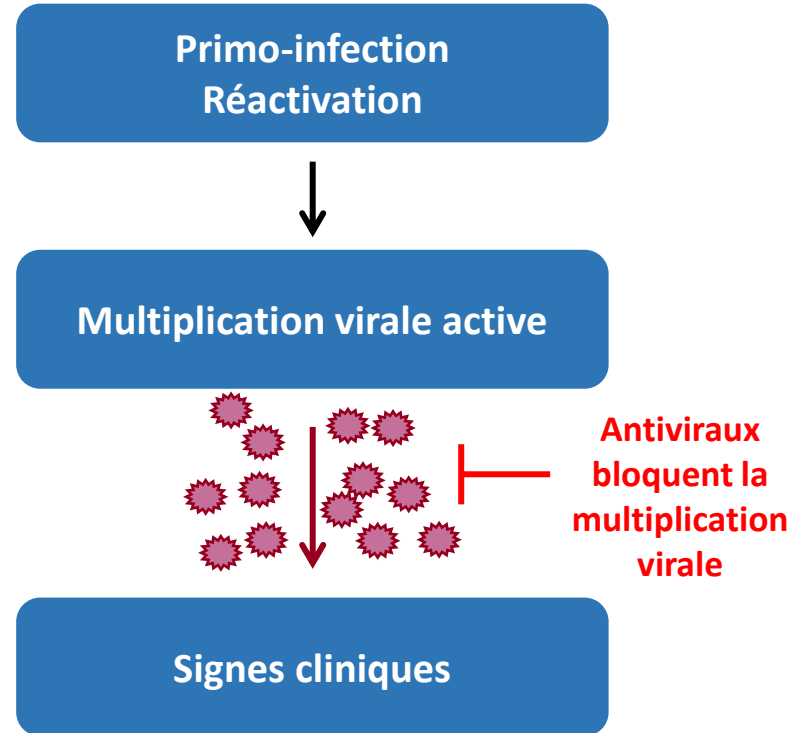
Physiopathologie de l'infection par l'EBV



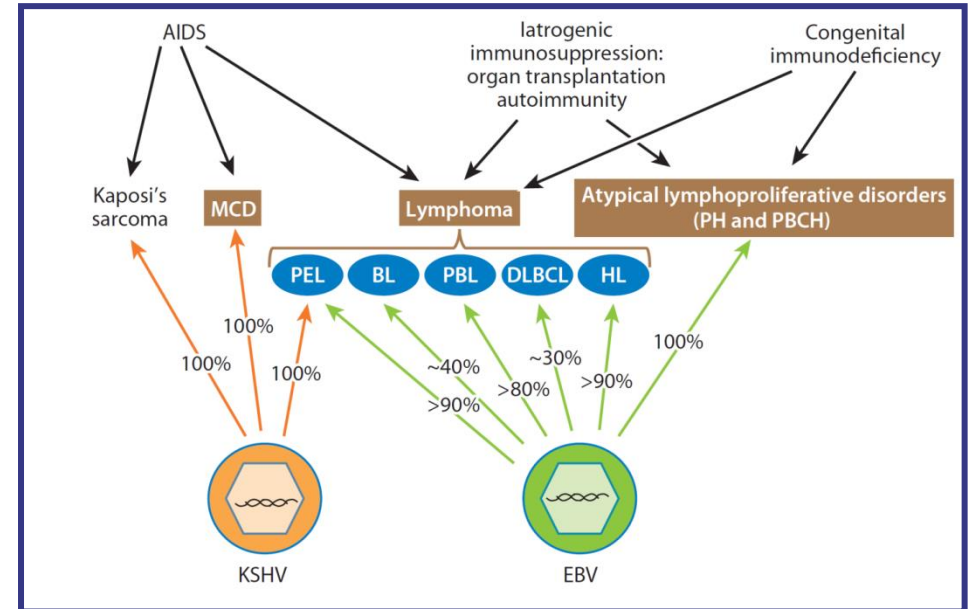
Virus opportunistes -> Formes cliniques sévères chez les patients immunodéprimés

Virus	Pathologies
HSV-1	Herpès labial, herpès génital, herpès néonatal, kératite, encéphalite herpétique
HSV-2	Herpès génital, herpès néonatal, méningite herpétique (récurrente)
VZV	Varicelle, zona (APZ), pneumopathie, infection materno-fœtale/néonatale
CMV	Syndrome grippal, infection materno-fœtale, rétinite, colite, encéphalite
HHV-6B	Roséole infantile, retard à la sortie d'aplasie, encéphalite
HHV-6A	?
HHV-7	?
EBV	MNI, lymphomes (PTLD), carcinomes (nasopharynx)
HHV-8	Maladie de Kaposi, maladie de Castleman, lymphome des séreuses

Alphaherpèsvirus HSV, VZV
Bêtaherpèsvirus CMV, HHV-6



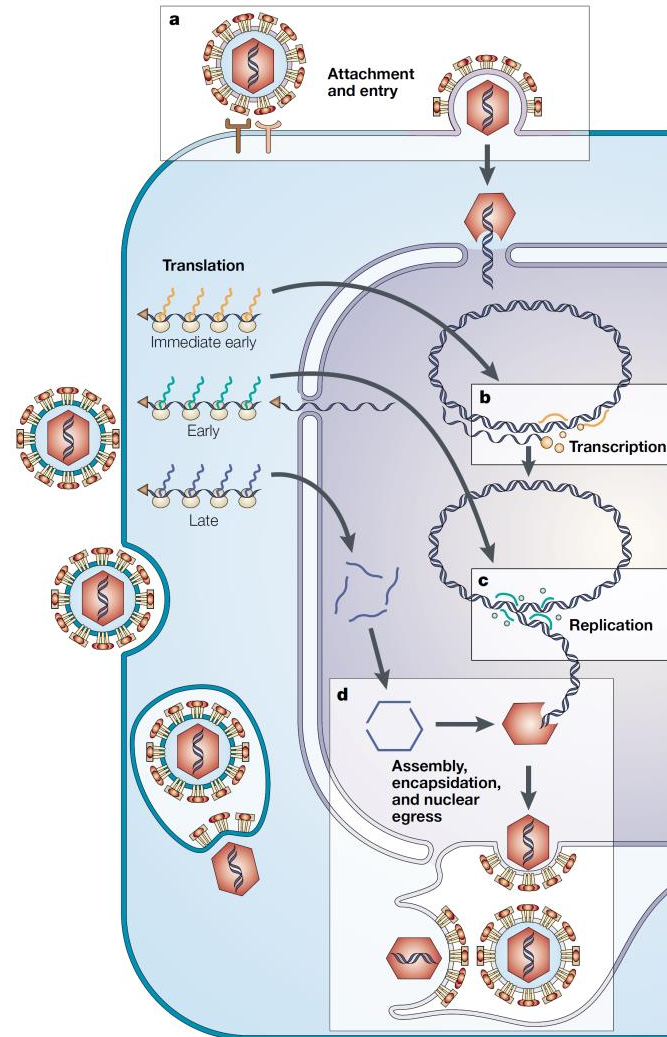
Gammaherpèsvirus
EBV, HHV-8

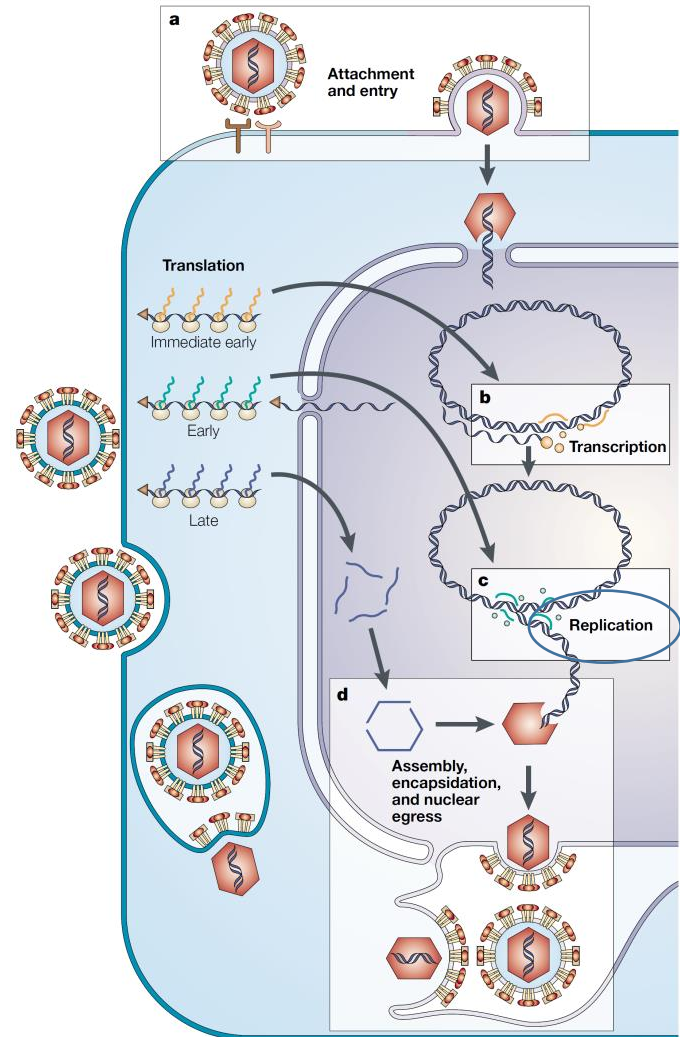


Transformation et prolifération de cellules infectées de façon latente (pas de multiplication virale)

↓
Inefficacité des antiviraux

Cycle de multiplication les herpèsvirus





Aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet

Molécules anti-herpétiques

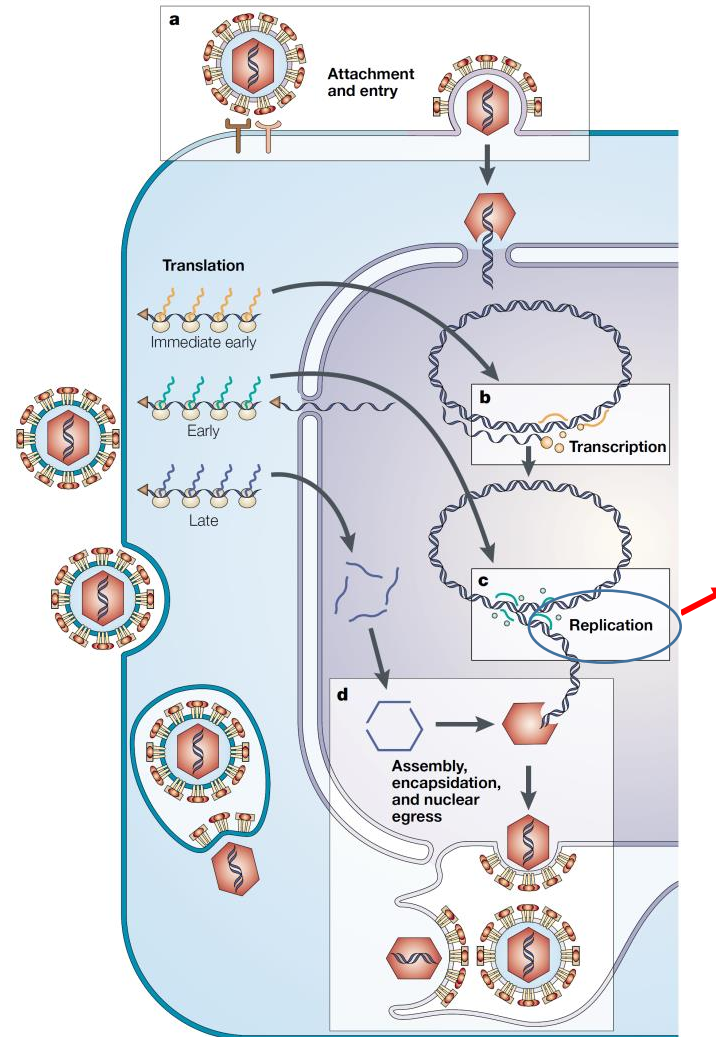
ADN polymérase virale

Ralentissement / Arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN viral néoformée

(inhibition de la réplication du génome viral)

Inhibition de la multiplication virale

Aucune action sur les virus latents (Absence de réplication du génome)



Aménamévir, pritélivir

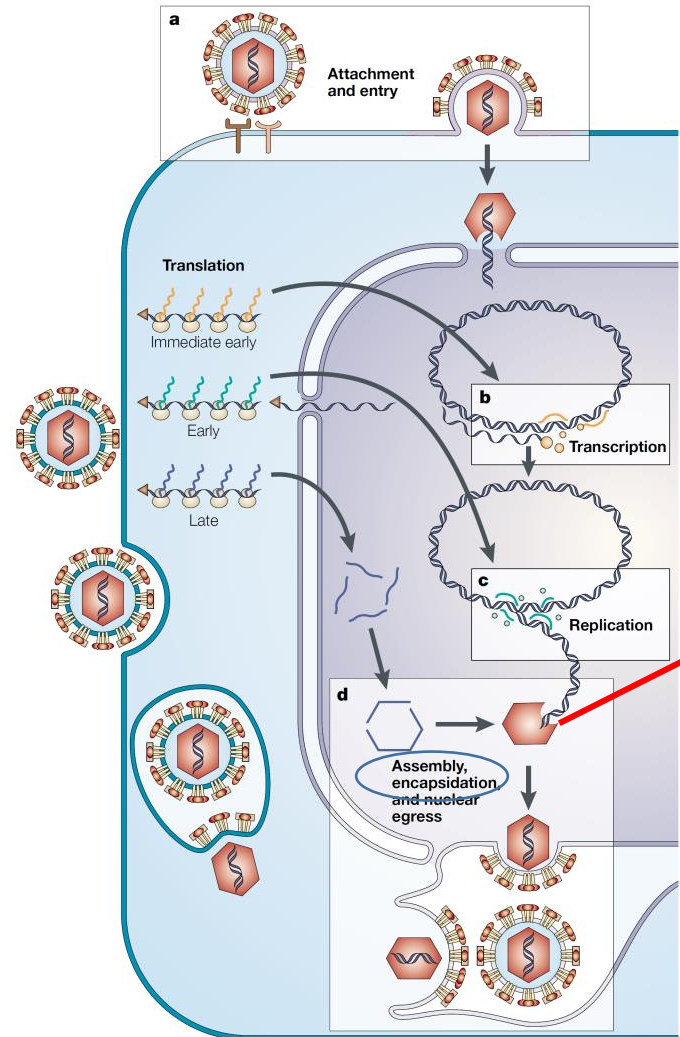
Molécules anti-HSV et VZV

Complexe hélicase-primase viral

Inhibition de la réplication du génome viral

Inhibition de la multiplication virale

Aucune action sur les virus latents (Absence de réplication du génome)



Létermovir

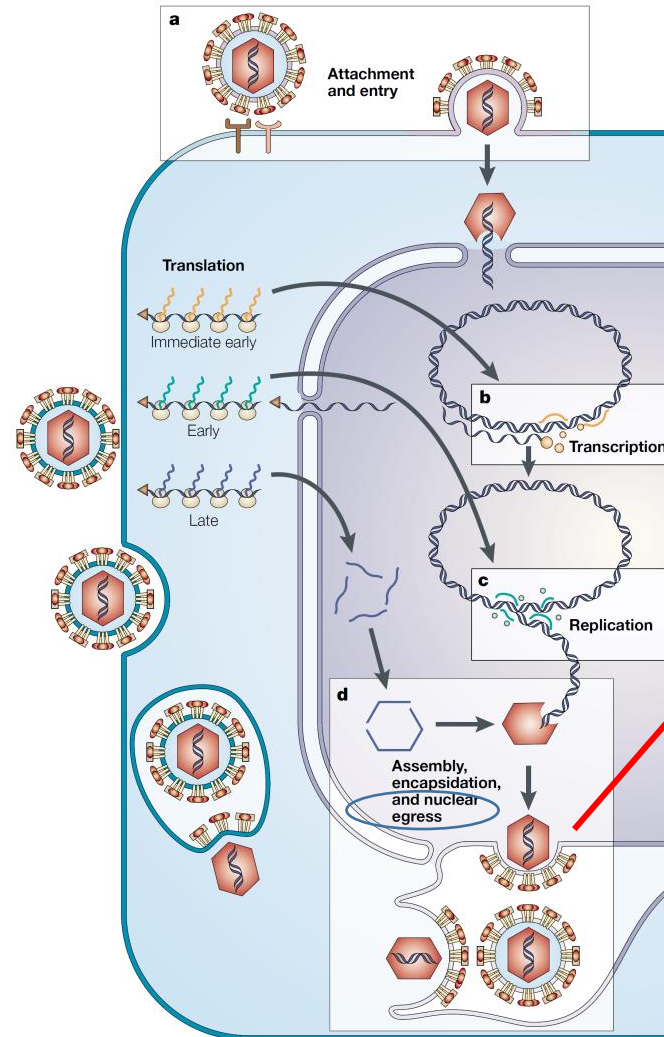
Molécule anti-CMV

Terminase virale

Inhibition de l'encapsidation du génome viral

Inhibition de la production de particules virales infectieuses

Aucune action sur les virus latents (Absence de réplication du génome)



Maribavir

Molécule anti-CMV

Phosphotransférase virale

Redistribution des lamines nucléaires

Inhibition de sortie des capsides virales du noyau cellulaire

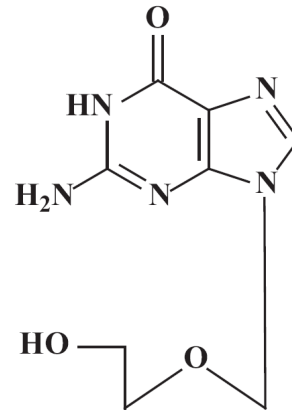
Inhibition de la production de particules virales infectieuses

Aucune action sur les virus latents (Absence de réplication du génome)

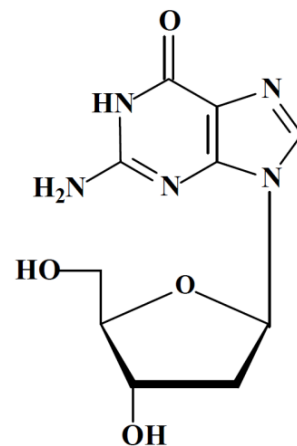
Alphaherpèsvirus : HSV et VZV



Aciclovir (ACV)

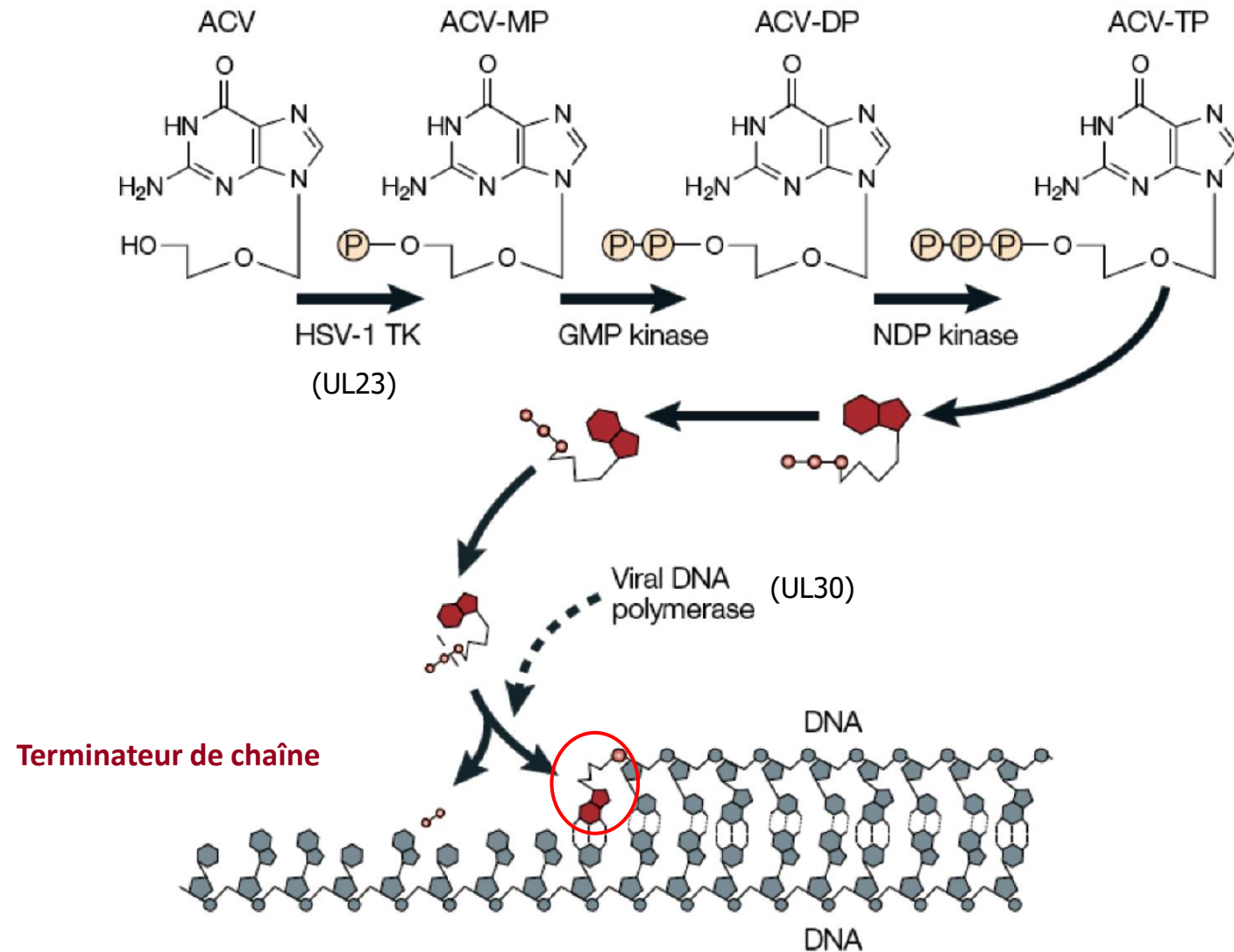


Desoxyguanosine (dG)

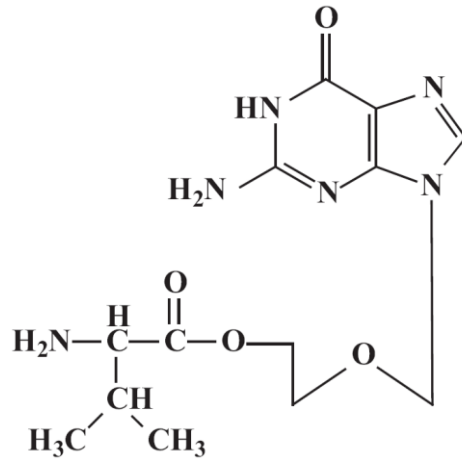


- 1977
- Prix Nobel de Médecine (1988) : *Gertrude Elion et George Hitchings*
- Analogue acyclique de la dG (acycloguanosine)
- Molécule de 1^{re} intention (HSV, VZV)
- Zovirax[®]
- Faible biodisponibilité *per os* : 15-20% → Non utilisé par voie orale

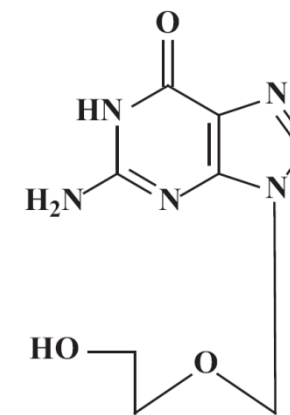
Aciclovir (ACV) : mécanisme d'action



Valaciclovir (VACV)



Aciclovir (ACV)



- 1995
- Prodrogue de l'ACV : ester de L-valine
- Biodisponibilité *per os* > 50%
- Mécanisme d'action identique à l'ACV
- Zelitrex[®]

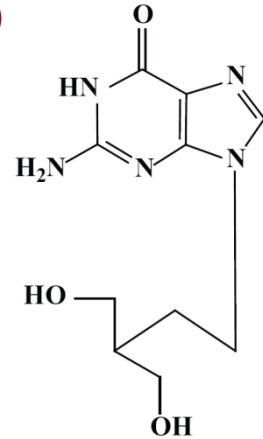
INDICATIONS

- Voie IV (ACV) : infections graves par les HSV et le VZV (immunocompétents/immunodéprimés)
 - HSV : MEH, herpès néonatal, PI symptomatiques, Sd Kaposi-Juliusberg...
 - VZV : zona ID, varicelle néonatale, varicelle avec complications pulmonaires...
- Pommade ophtalmique 3% : kératite herpétique
- Voie orale (VACV) :
 - Herpès labial, herpès génital, prophylaxie (greffe de CSH)
 - Zona (prévention des APZ)

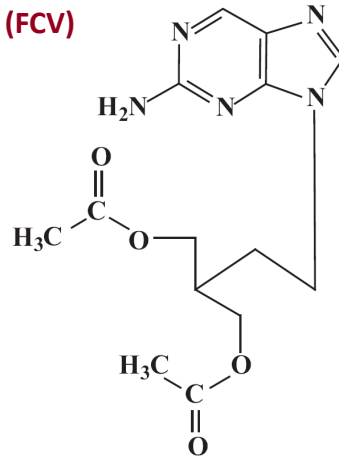
EFFETS INDESIRABLES

- Molécule atoxique
- Toxicité neurologique réversible en cas de surdosage
- Adaptation posologie à la fonction rénale

Penciclovir (PCV)

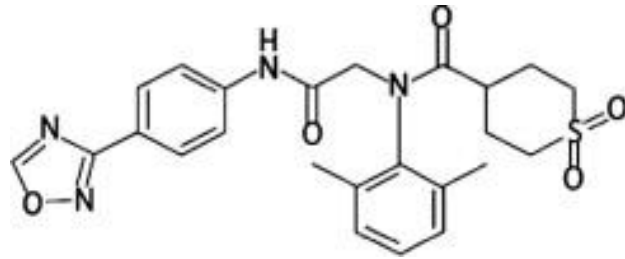


Famciclovir (FCV)



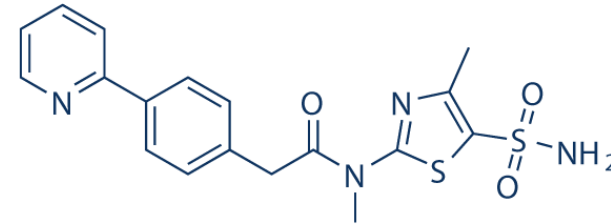
- 1989
- Prodrogue du penciclovir (PCV), analogue de dG
- Mécanisme d'action : similaire à l'ACV
- Oravir[®]
- Indications : herpès génital, zona

Aménamévir (AMNV) et Pritélivir (PTV) : structures



Aménamévir (AMNV) (Maruho)

- Structure oxadiazole-phényle
- Administration orale
- Spectre : HSV-1, HSV-2, VZV



Pritélivir (PTV) (AiCuris)

- Thiazolylamide
- Administration orale
- Spectre : HSV-1, HSV-2

Inhibiteurs du complexe hélicase/primase

HSV

UL5 : primase

UL52 : hélicase

UL8 : cofacteur

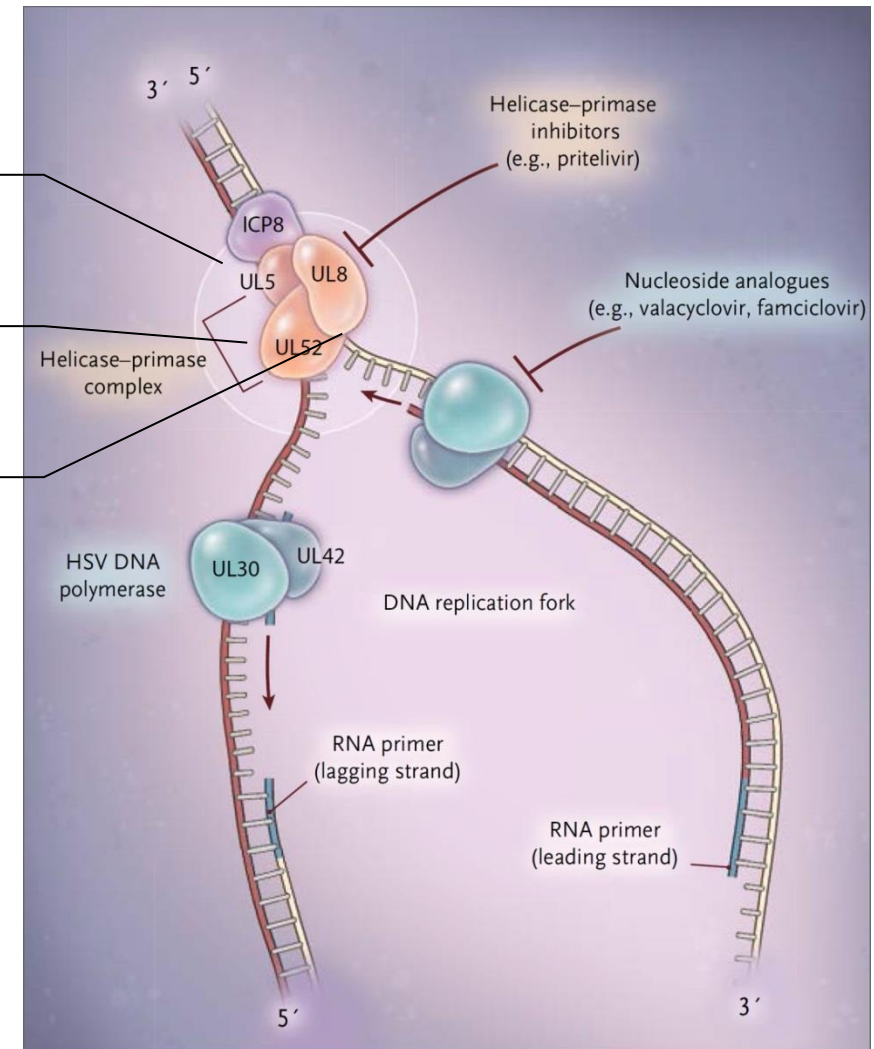
Fixation sur le complexe HP



Inhibition du complexe HP



Inhibition de la réplication du génome viral



INDICATIONS

- **AMNV (autorisation d'accès compassionnel : AAC)** : infection sévère par les **HSV** (dont la kératite herpétique) ou le **VZV** (dont le zona ophtalmique) en situation d'échec, de résistance, d'intolérance ou de contre-indication au (val)aciclovir, famciclovir et foscarnet (200 à 400 mg/j)
- **AMNV** : traitement du zona et de l'herpès labial ou génital
- **PTV (essai clinique phase 3 PRIOH-1)** : infection par les HSV en situation d'échec, de résistance, d'intolérance ou de contre-indication au (val)aciclovir et au foscarnet chez des patients adultes immunodéprimés (400 mg à J1 puis 100 mg/j)
 - **PRIOH-1** : traitement des infections cutanéomuqueuses par les HSV résistants à l'aciclovir (vs foscarnet) chez les patients immunodéprimés (HIV, greffés, traitements immunosuppresseurs) (*en cours*)

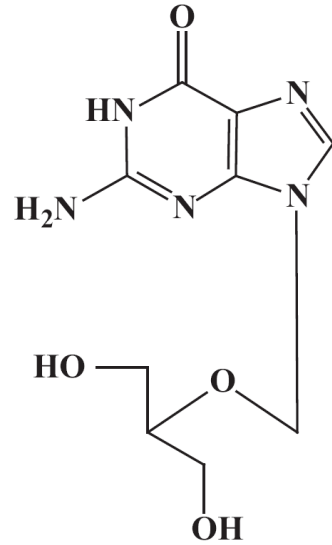
EFFETS INDESIRABLES

- **AMNV** : bonne tolérance -> thrombopénies, saignements gingivaux
- **PTV** : anémie (très forte dose)

Bêtaherpèsvirus : CMV et HHV-6

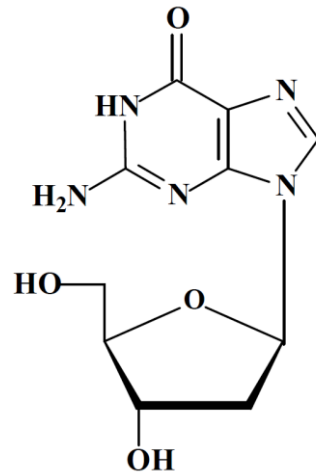


Ganciclovir (GCV)

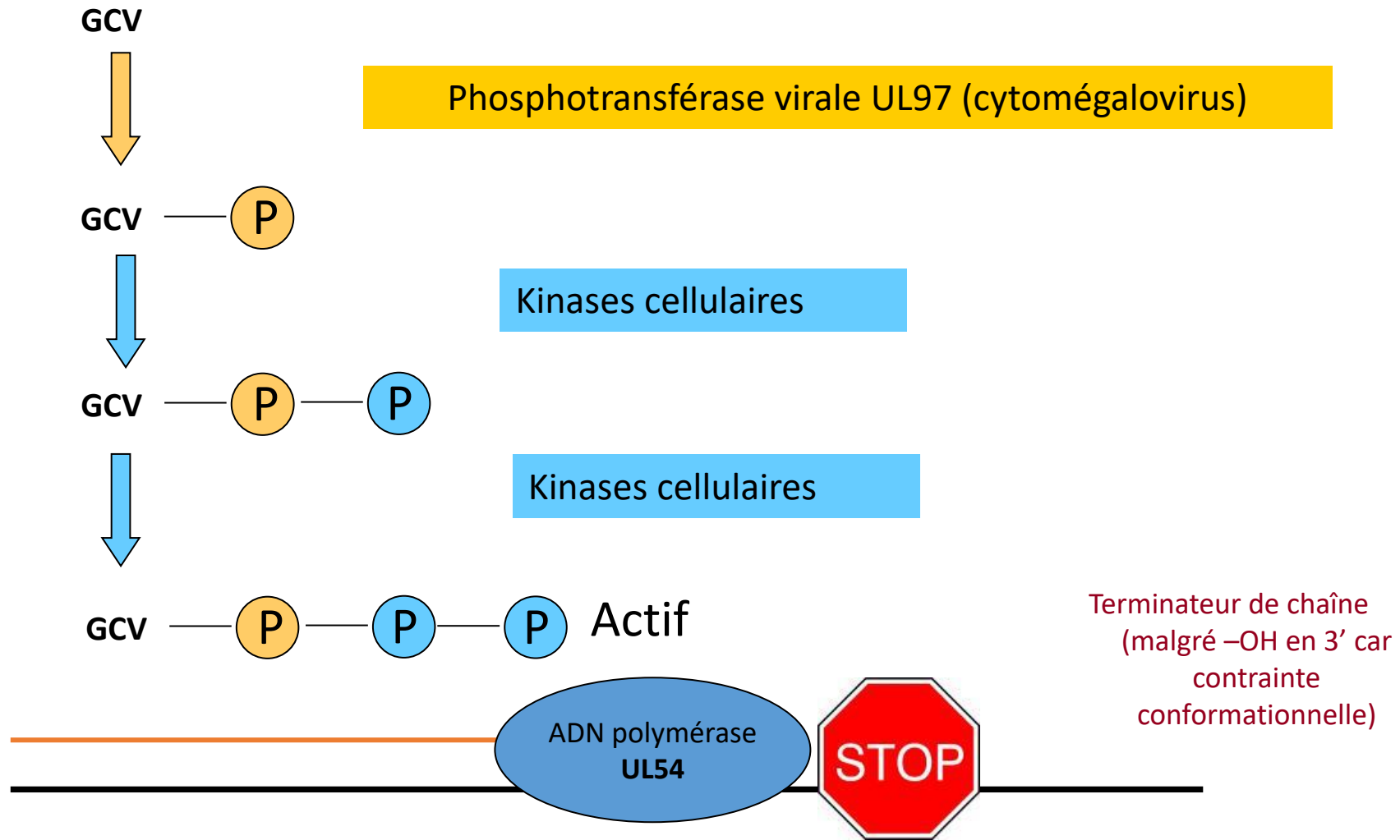


- 1982
- Analogue acyclique de la dG
- Molécule de 1^{re} intention
- Cymévan[®]

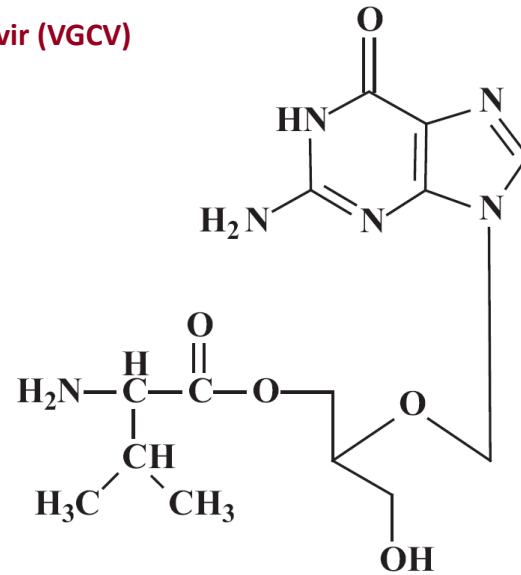
Desoxyguanosine (dG)



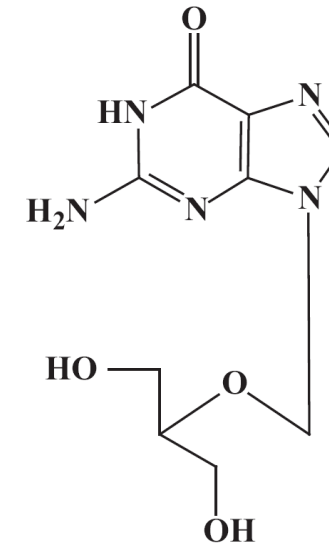
Ganciclovir (GCV) : mécanisme d'action



Valganciclovir (VGCV)



Ganciclovir (GCV)



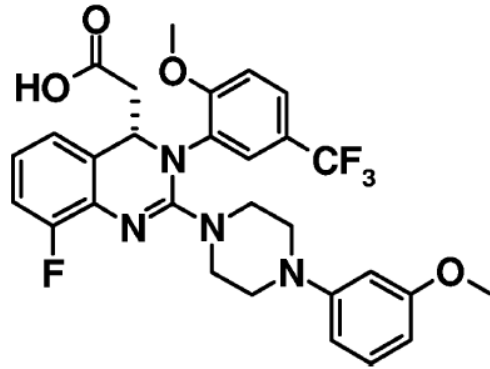
- 2002
- Prodrogue du GCV : ester de L-valine
- Biodisponibilité *per os* : 60% (versus 6% pour le GCV)
- Rovalcyte[®]

INDICATIONS

- **Voie IV (GCV)** : infections graves par le CMV (immunodéprimés : greffe++, HIV) :
 - Colite, œsophagite, pneumopathie, encéphalite, rétinite
- **Voie orale (VGCV)** :
 - Prophylaxie : greffe d'organe solide D+/R- (et R+)
 - Infections a/pauci-symptomatiques par le CMV

EFFETS INDESIRABLES

- Toxicité hématologique (neutropénie)
- Adaptation posologie à la fonction rénale



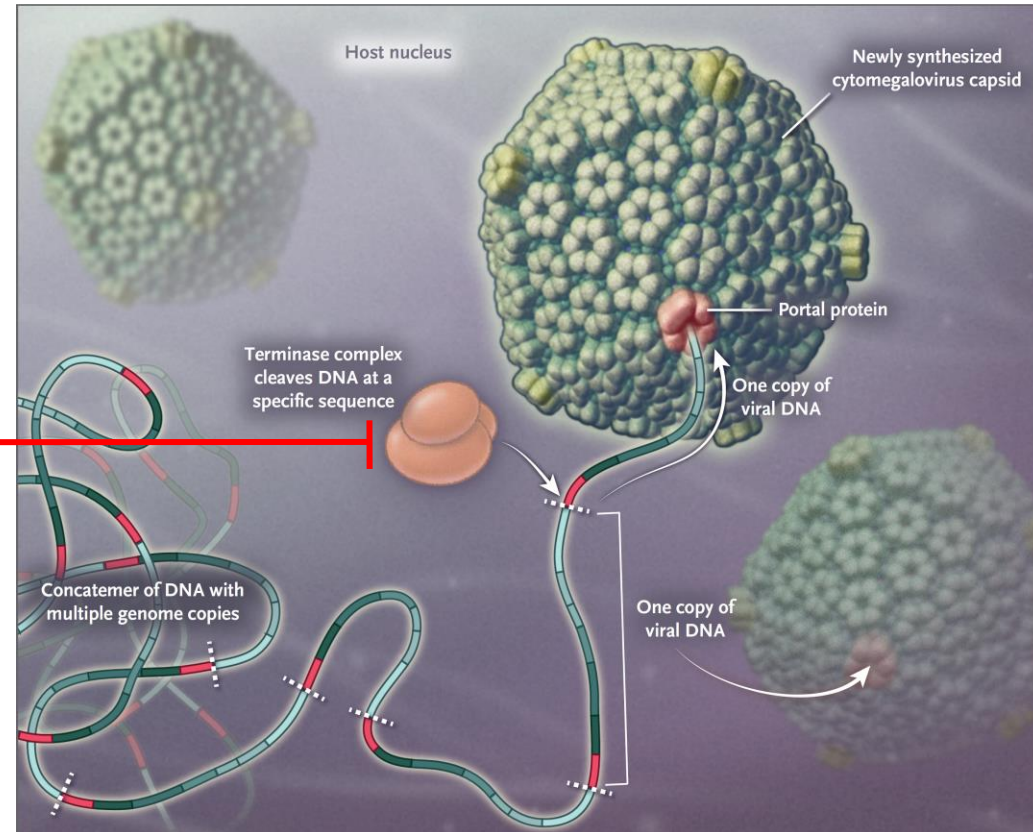
Létermovir (LMV)

- Dérivé de 3,4 dihydroquinazoline
- PREVYMIS®

Molécules anti-herpétiques

Inhibiteurs du complexe terminase du CMV UL51/UL56/UL89

Létermovir (LMV)



Arrêt de la production de particules virales infectieuses

INDICATIONS

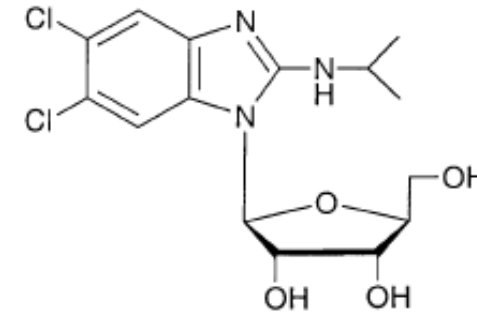
- Voie orale
- Prévention des infections par le CMV chez les greffés de CSH séropositifs pour le CMV
- Prévention des infections par le CMV chez les greffés d'organe solide

EFFETS INDESIRABLES

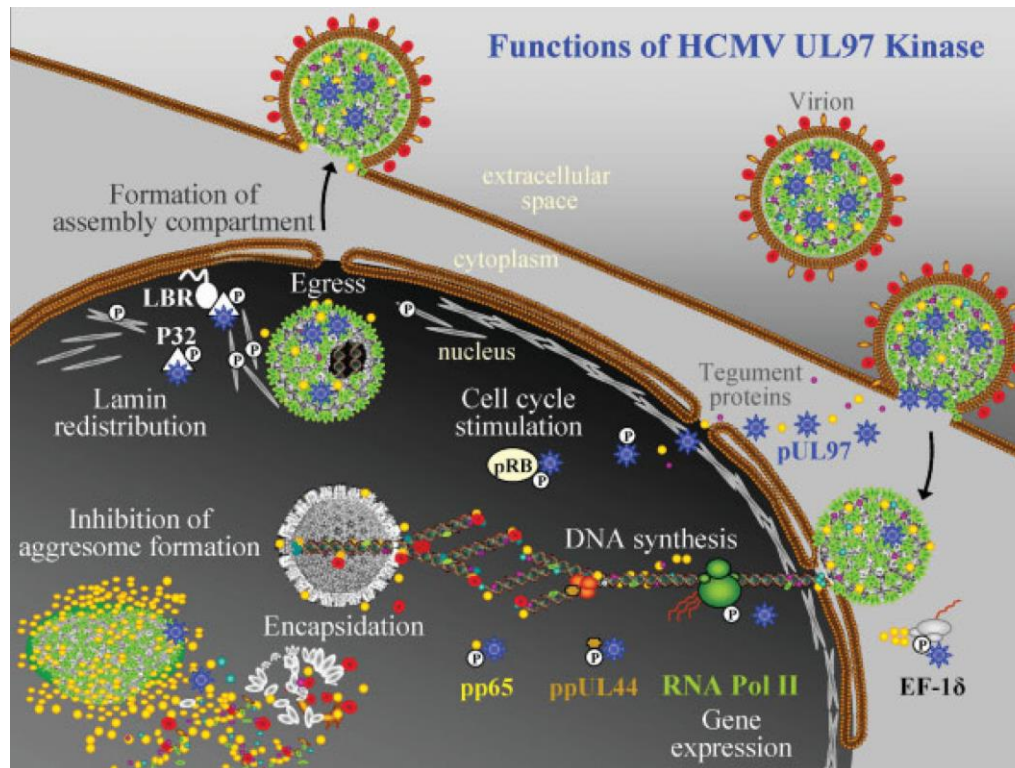
- Toxicité digestive mineure
- Toxicité cutanée mineure

Maribavir (MBV) : structure et mécanisme d'action

- LIVTENCITY®
- Structure benzimidazole
- Inhibiteur de la phosphatransférase UL97
- Contre-indication : GCV + MBV



Maribavir (MBV)



Phosphotransférase UL97 :

- Synthèse ADN (UL44)
- Encapsidation (pp65)
- Sortie des capsides du noyau cellulaire (redistribution des lamines nucléaires)

INDICATIONS

- Voie orale
- Traitement des patients adultes greffés de CSH ou d'organe solide atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) réfractaire en cours, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs (800 mg/j)

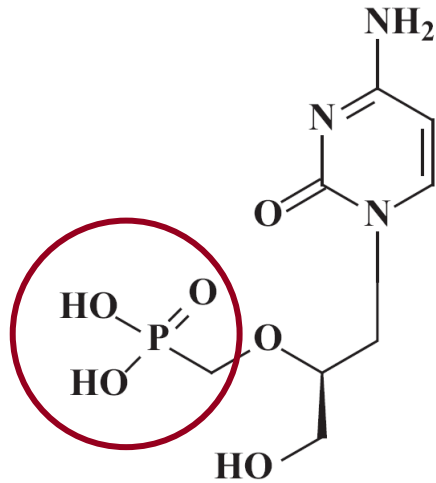
EFFETS INDESIRABLES

- Dysgueusie

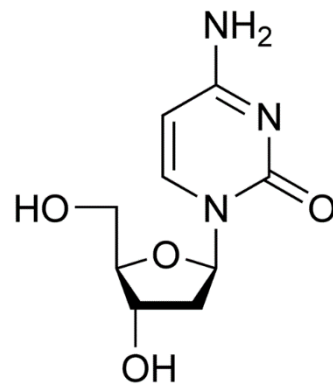
Alphaherpèsvirus et bêtaherpèsvirus



Cidofovir (CDV)

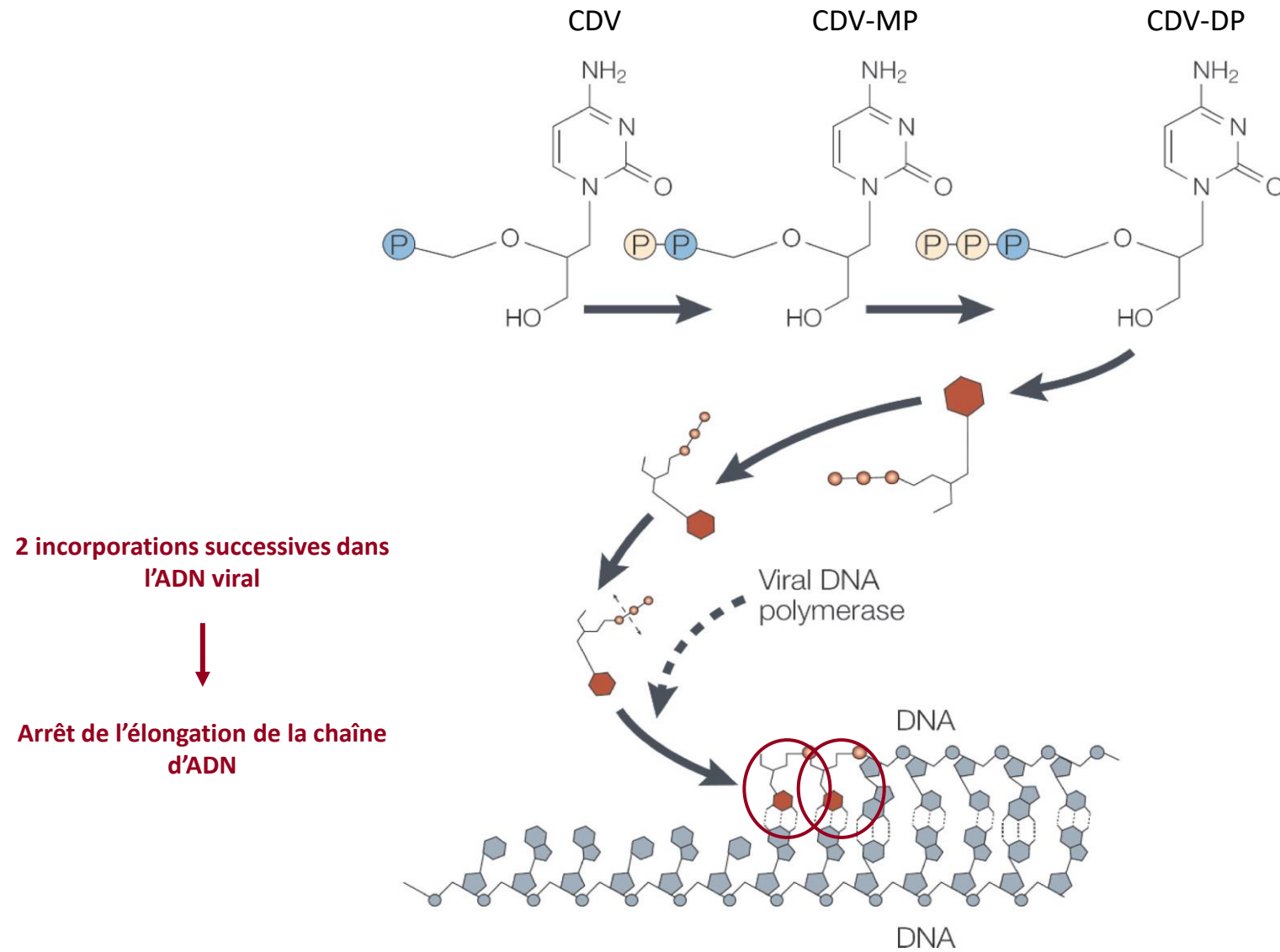


Desoxycytidine (dC)



- 1987
- Analogue de la dC monophosphate
- Analogue nucléotidique (phosphate)
- Molécule de 2^e intention (ACV/GCV, FOS)
- Voie injectable
- Vistide[®]
- Plus d'AMM en Europe (2014)

Cidofovir (CDV) : mécanisme d'action

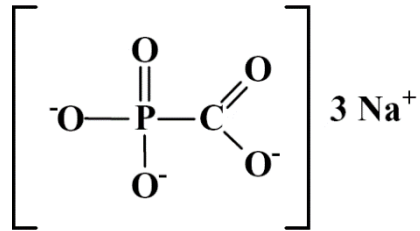


INDICATIONS (AAC)

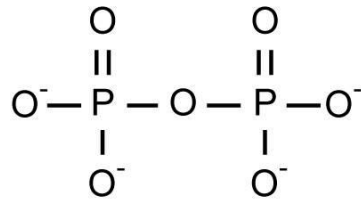
- Chez les patients immunodéprimés
- Infection par le **CMV** ou le **HHV-6** en situation d'échec, de résistance ou d'intolérance au (val)ganciclovir et au foscarnet
- Infection par le **HSV** en situation d'échec, de résistance ou d'intolérance au (val)aciclovir et au foscarnet

EFFETS INDESIRABLES

- Néphrotoxicité irréversible (perfusion lente, hyperhydratation)



Foscarnet (FOS)

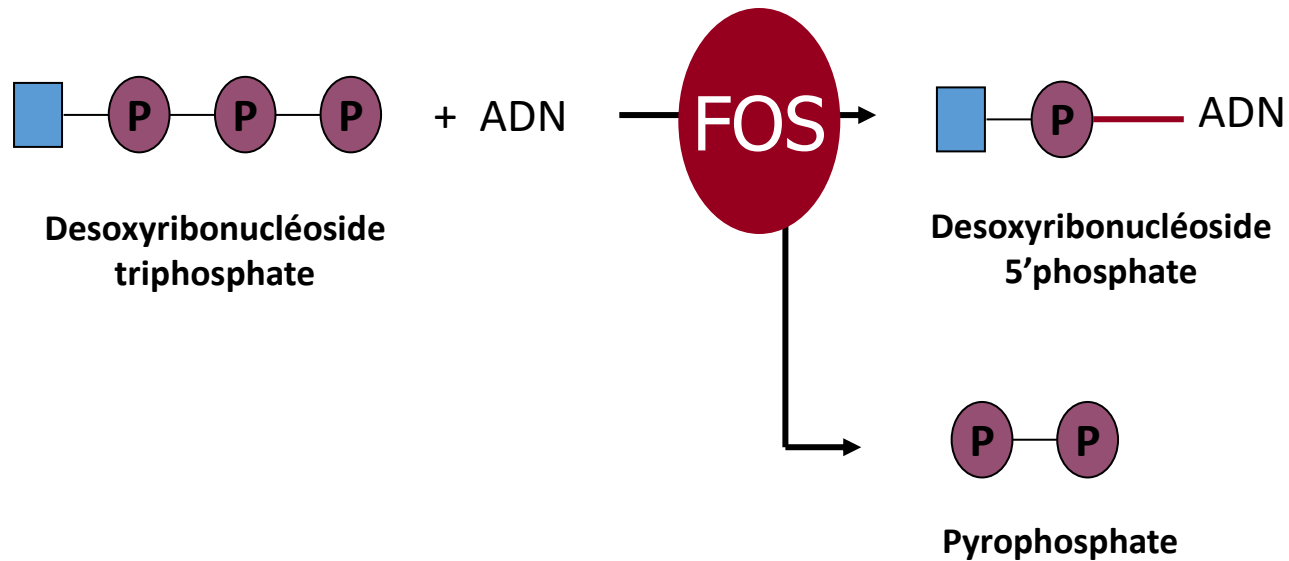


Pyrophosphate

- 1979
- Analogue de pyrophosphate
- Molécule de 2^e intention (ACV/GCV)
- Foscavir[®]
- Voie injectable

Foscarnet (FOS) : mécanisme d'action

Synthèse d'ADN



Le FOS se fixe (réversible) au site de liaison du pyrophosphate de l'ADN polymérase virale

Le FOS empêche la libération du pyrophosphate du désoxynucléoside triphosphate suivant

Arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN

INDICATIONS

- Traitement des infections graves par les **HSV** et le **CMV** (immunodéprimés)
- En cas d'infection réfractaire/résistante à l'ACV / au GCV

EFFETS INDESIRABLES

- Néphrotoxicité (insuffisance rénale aiguë réversible)
- Anémie, thrombopénie
- Ulcérations génitales
- Nausées, vomissements

Résistance aux antiviraux



Résistance des herpèsvirus aux antiviraux

■ Définitions

- **Infection réfractaire** : absence de régression, voire aggravation, des signes cliniques et/ou absence de diminution significative, voire augmentation, de la charge virale sanguine, malgré un traitement antiviral bien conduit (posologie et dosage) (résistance clinique)
- **Infection résistante** : détection de mutations de résistance dans les gènes cibles des antiviraux (résistance virologique)

■ Prévalence globale :

- **5% à 15%** des patients immunodéprimés (**HSV ACV-R** et **CMV GCV-R**)

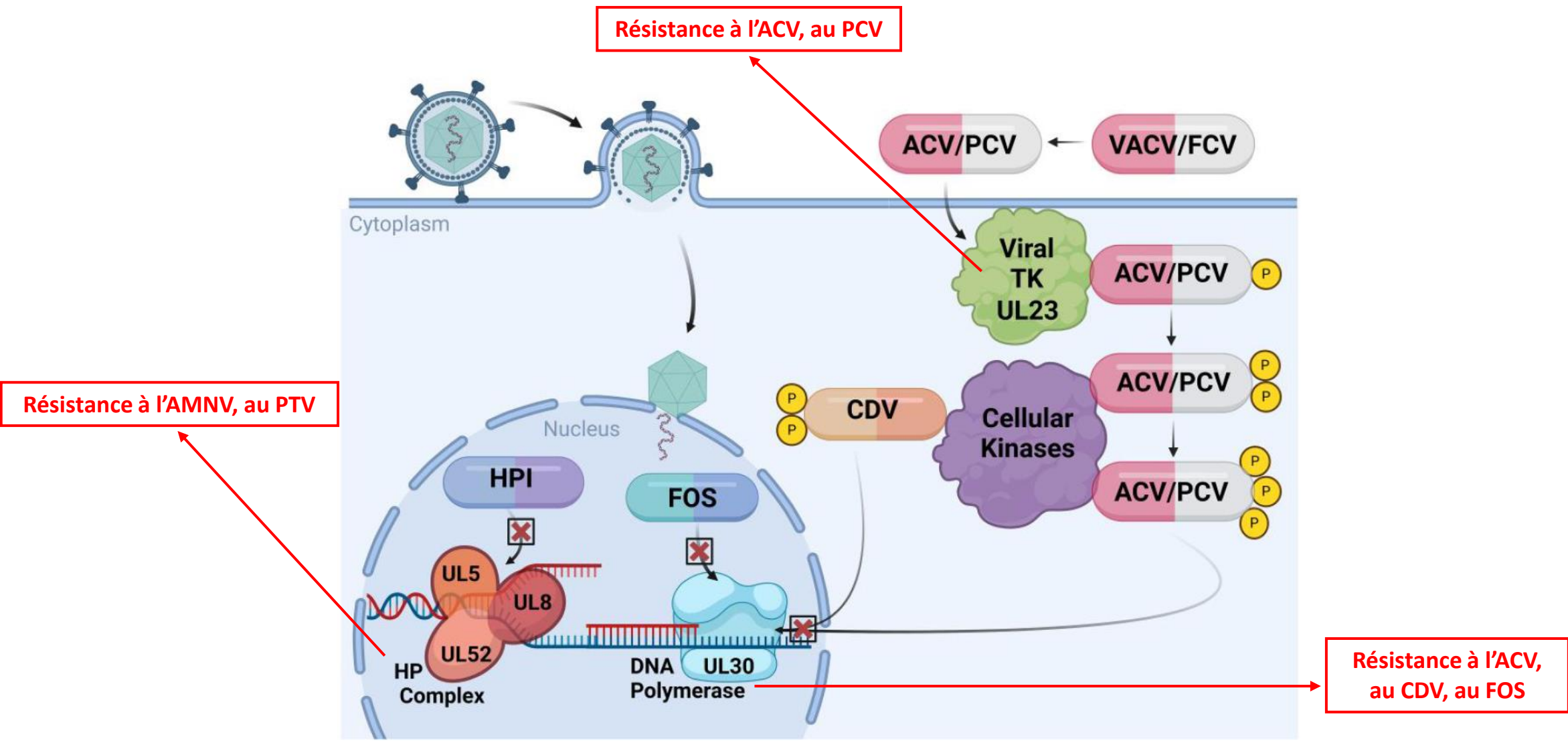
■ Facteurs de risque :

- Forte immunodépression (diminution de l'immunodépression)
- Durée prolongée du traitement antiviral
- Posologie subthérapeutique d'antiviral (dosage sanguin des antiviraux : défaut d'absorption, adaptation de la posologie à la fonction rénale)

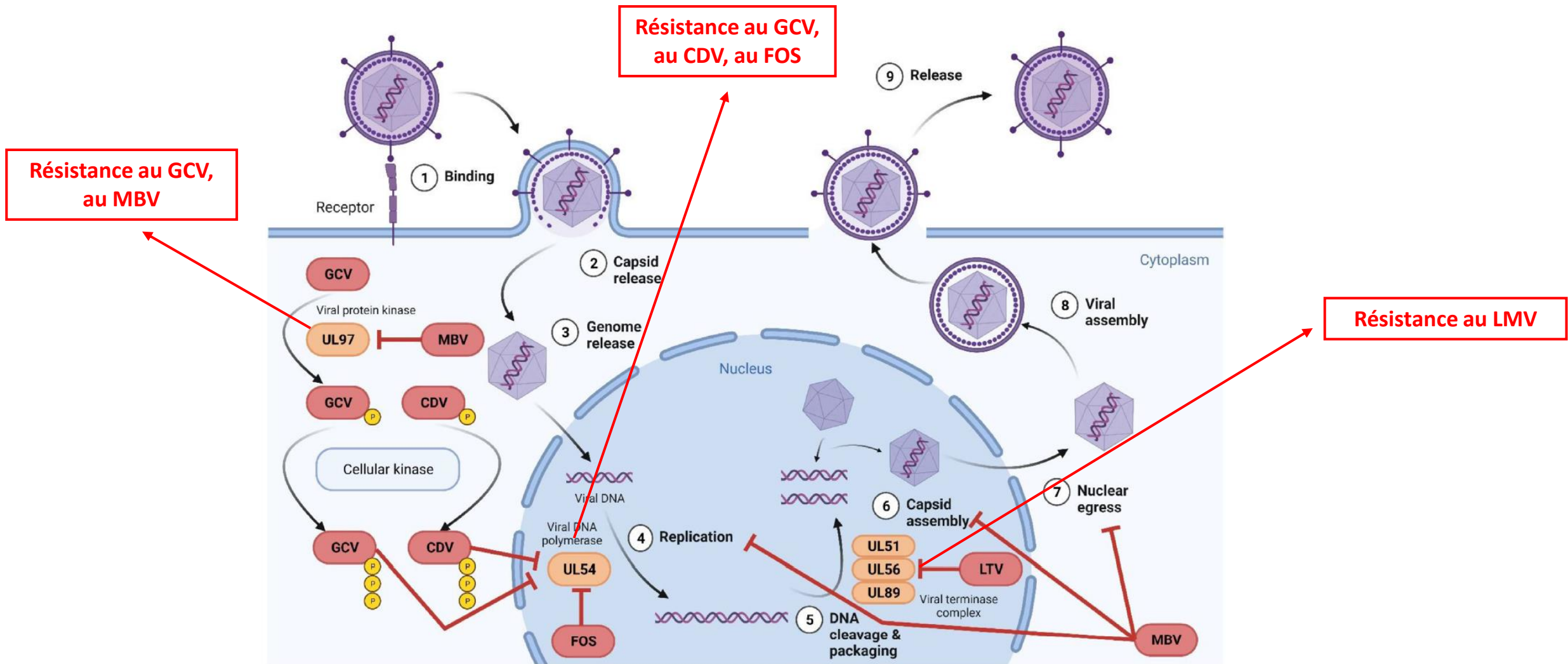
■ Quand suspecter une résistance aux antiviraux :

HSV : 7 jours **VZV : 10 jours** **CMV : 15 jours** (> 4 semaines de traitement au total)

Mécanismes de résistance aux antiviraux : HSV et VZV



Mécanismes de résistance aux antiviraux : CMV



■ Méthode génotypique (1^{re} ligne)

- Séquençage des gènes cibles des antiviraux de la souche virale du patient → Comparaison aux séquences d'une souche de référence sensible à l'antiviral → **Mutations associées à la résistance**

■ Méthode phénotypique

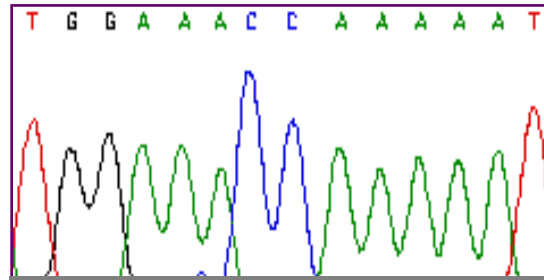
- Détermination de la concentration efficace 50% (CE₅₀) d'un antiviral donné vis-à-vis d'un virus donné (concentration qui inhibe 50% de la multiplication virale) → Comparaison à la CE₅₀ d'une souche de référence sensible à l'antiviral → **Phénotype sensible (S) ou résistant (R)**
- 2^e ligne : identification par séquençage d'une mutation de rôle indéterminé

Patient greffé de CSH avec un herpès orolabial réfractaire au traitement par aciclovir

Amplification des gènes
à analyser

UL23 TK

UL30 ADN polymérase



Séquençage classique
(Sanger)

- Comparaison à une
séquence de référence
- Identification des
mutations

→ Interprétation



- Pas d'amplification préalable de la souche virale (prélèvement)
- Technique rapide (3 jours)

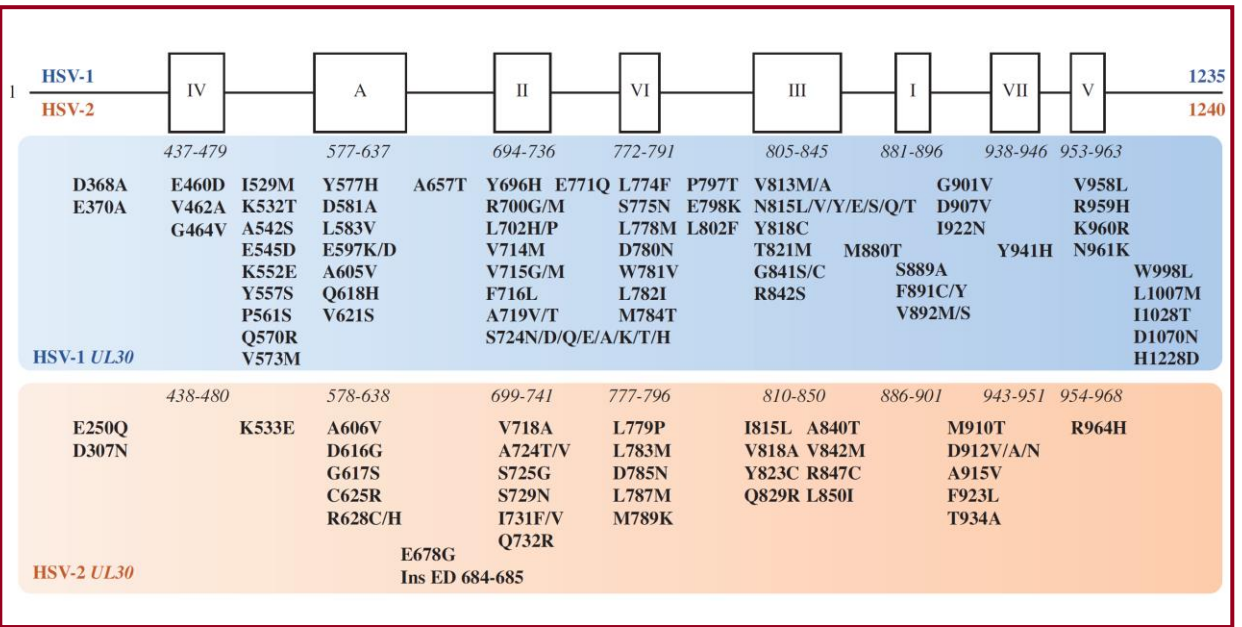
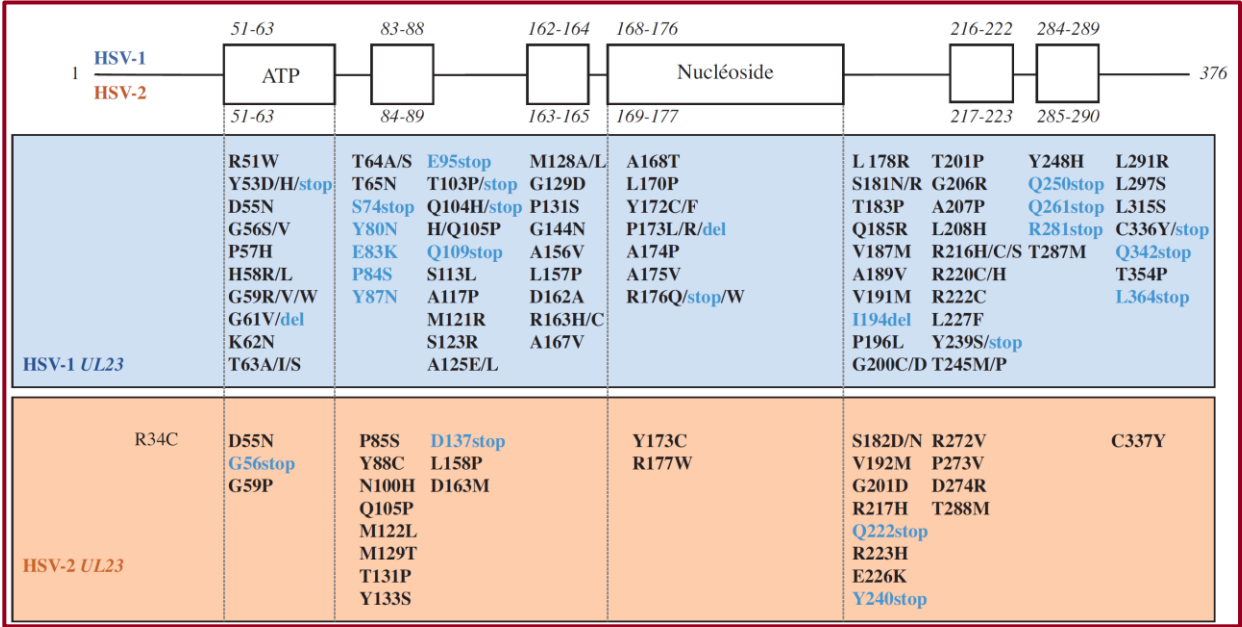


- Différencier les **polymorphismes naturels** des **mutations de résistance**
→ Existence d'une base de données répertoriant toutes les mutations

Mutations de résistance des HSV aux antiviraux

Thymidine kinase UL23

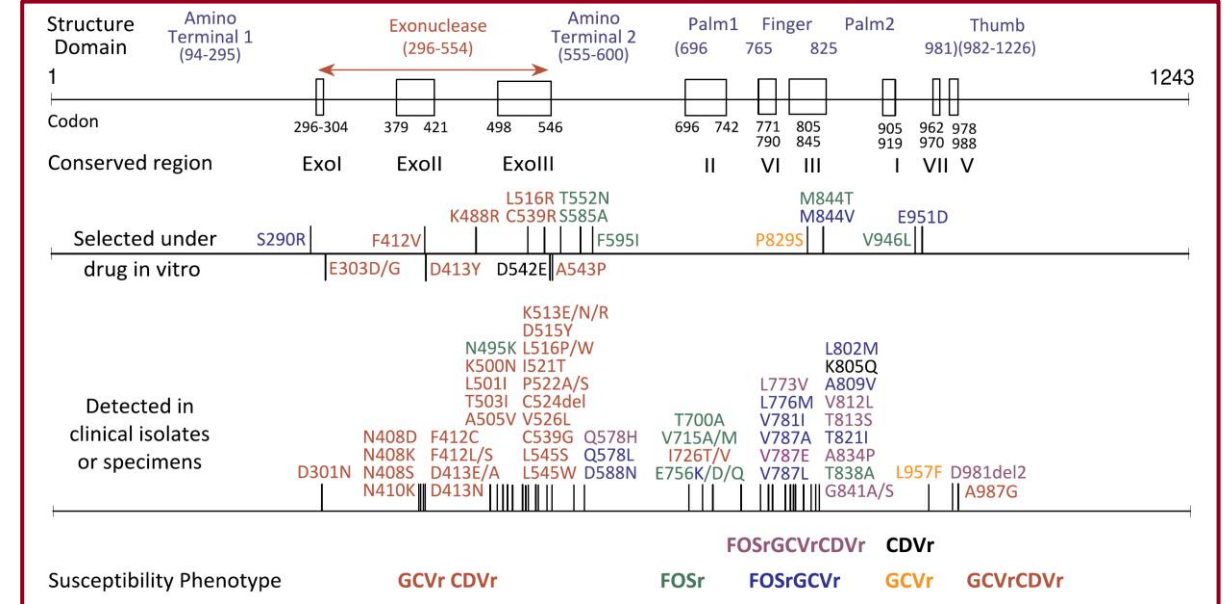
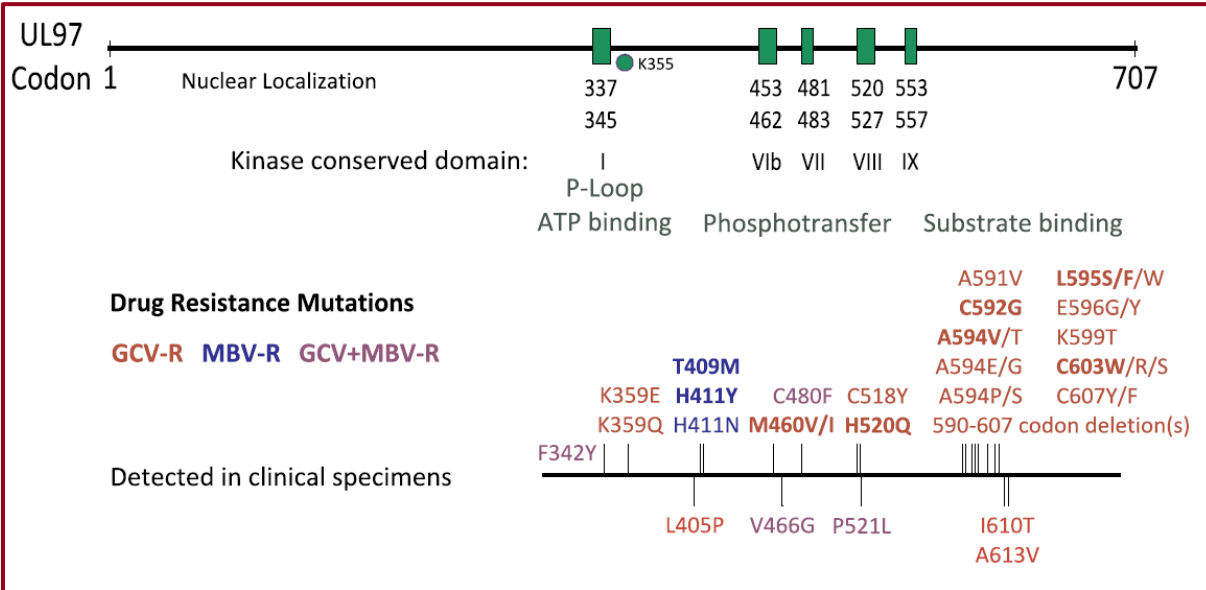
DNA polymerase UL30



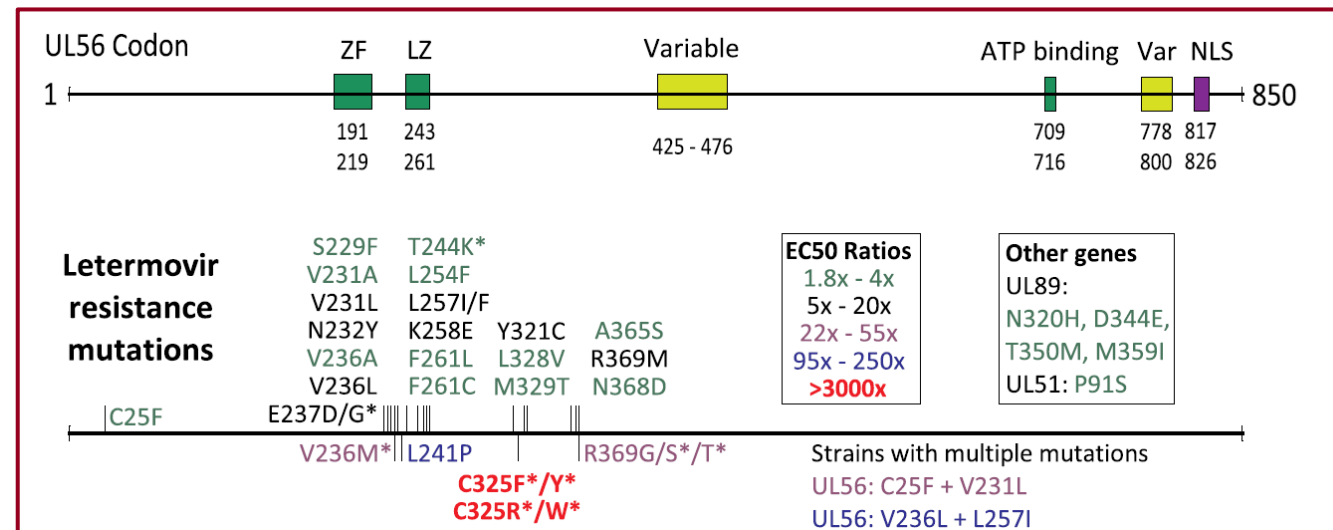
Mutations de résistance du CMV aux antiviraux

Phosphotransférase UL97

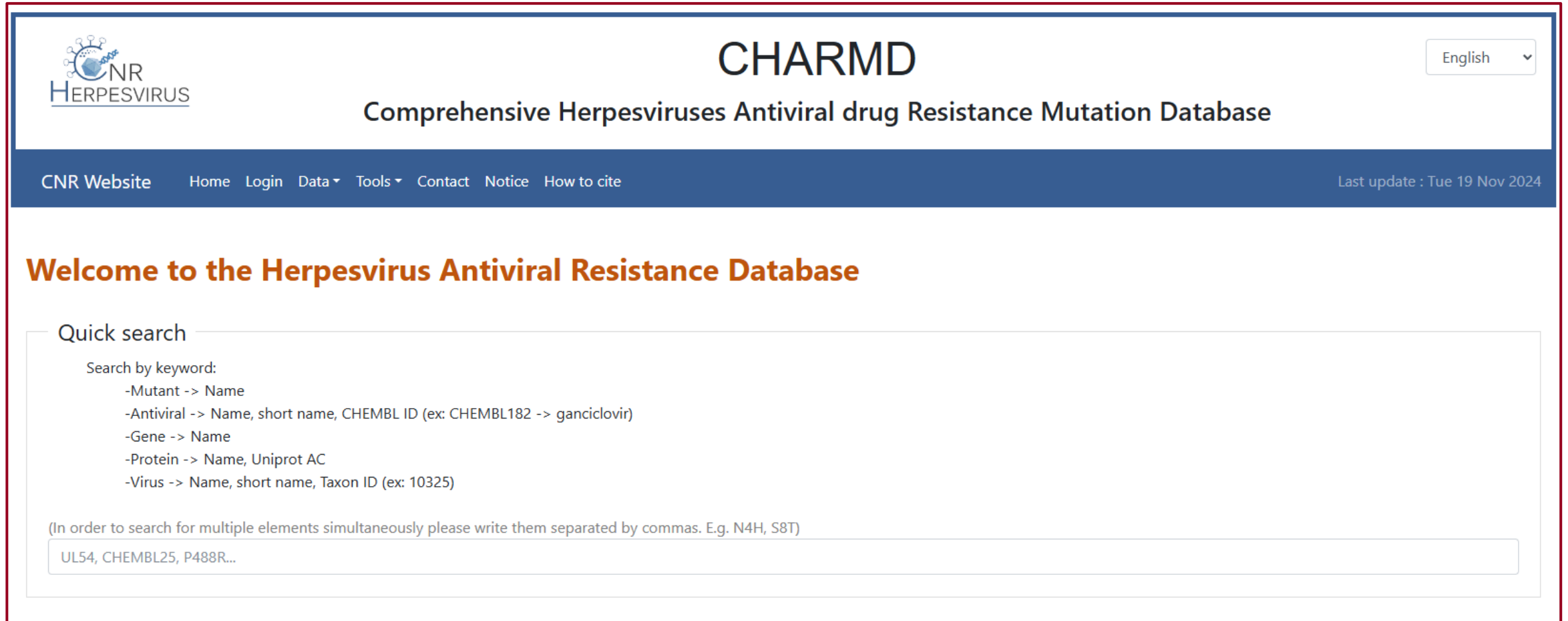
ADN polymérase UL54



Terminase UL56



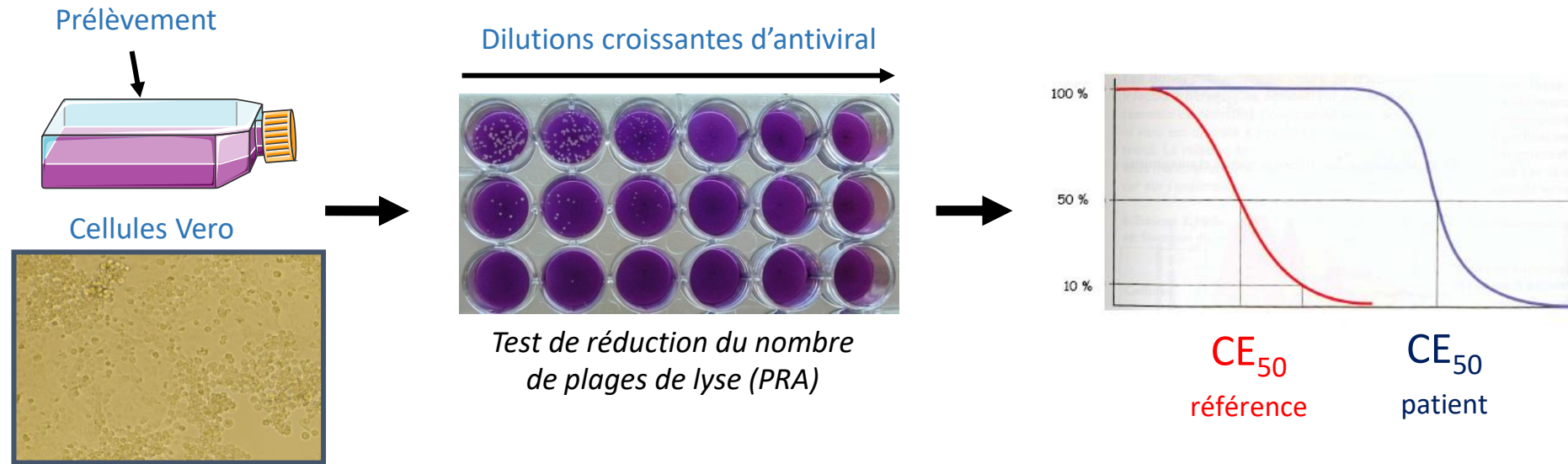
Site Internet du CNR Herpèsvirus



The screenshot shows the CHARM D website interface. At the top left is the CNR HERPESVIRUS logo. The main title is 'CHARMD' in large letters, with the subtitle 'Comprehensive Herpesviruses Antiviral drug Resistance Mutation Database' below it. A language dropdown menu is set to 'English'. A navigation bar contains links for 'CNR Website', 'Home', 'Login', 'Data', 'Tools', 'Contact', 'Notice', and 'How to cite'. The last update date is 'Tue 19 Nov 2024'. The main heading is 'Welcome to the Herpesvirus Antiviral Resistance Database'. Below this is a 'Quick search' section with a search box and instructions: 'Search by keyword: -Mutant -> Name, -Antiviral -> Name, short name, ChEMBL ID (ex: ChEMBL182 -> ganciclovir), -Gene -> Name, -Protein -> Name, Uniprot AC, -Virus -> Name, short name, Taxon ID (ex: 10325)'. A note says '(In order to search for multiple elements simultaneously please write them separated by commas. E.g. N4H, S8T)'. The search box contains the text 'UL54, ChEMBL25, P488R...'. At the bottom right of the screenshot are four colored circles: red, blue, pink, and light blue.

- CMV : OK
- HSV et VZV : en cours

Méthode phénotypique : HSV



- Détermination de la concentration efficace 50% (CE_{50})



- Nécessité de réaliser un stock viral au préalable
- Technique longue (1-2 semaines)

Souche de HSV résistante :

Aciclovir (ACV) : $CE_{50} > 7 \mu M$

Foscarnet (FOS) : $CE_{50} > 300 \mu M$

Index de résistance (IR) :

$IR = CE_{50} (\text{patient}) / CE_{50} (\text{référence})$

Résistance si $IR > 3$

➔ Identification du rôle d'une mutation non connue détectée par séquençage

Autres stratégies anti-herpétiques



- Il existe des vaccins uniquement contre le VZV
- Vaccins prophylactiques contre la varicelle
 - Protéger un individu n'ayant jamais rencontré le virus
 - Adultes et enfants à partir de 1 an
 - **Varivax[®]** et **Varilrix[®]**
 - Virus vivant atténué (Oka) : CI chez la femme enceinte et l'individu immunodéprimé
- Vaccins prophylactiques contre le zona
 - Eviter la réactivation du virus -> zona
 - Restimuler l'immunité (cellulaire) anti-VZV
 - **Zostavax[®]** (vaccin vivant atténué 10 fois plus concentré que le vaccin anti-varicelle) : adultes entre 65 ans et 75 ans
 - **Shingrix[®]** (protéine gE recombinante) :
 - Adultes immunocompétents ≥ 65 ans (rappel DTP)
 - Adultes immunodéprimés ≥ 18 ans

Réduction du niveau d'immunodépression des patients

- Greffe d'organe solide +++
- Renforcer les défenses antivirales du patient
- Mesure du niveau d'immunodépression ?
 - Dosage de certains immunosuppresseurs dans le sang
 - Immunité globale : lymphocytes totaux, CD4/CD8, TTV (Torque teno virus)
 - Immunité spécifique anti-CMV : Quantiféron, EliSpot...

Utilisation de certains immunosuppresseurs

- Inhibiteurs de mTOR (Évérolimus, Sirolimus) : CMV
- Léflunomide (ARAVA) : CMV
- Imiquimod (ALDARA) : HSV

- **Infections par les herpèsvirus** : infections opportunistes qui surviennent plus fréquemment chez les patients immunodéprimés (patients greffés) du fait de la diminution (voire l'absence) d'immunité cellulaire T spécifique
- **Principe** : injection au patient immunodéprimé de CTLs anti-herpèsvirus
- **Allogreffe de CSH**
- **Sélection des CTLs spécifiques antiviraux** :
 - Sélection des CTLs circulants chez le donneur
 - Amplification des CTLs pendant 4 à 6 semaines de culture cellulaire *in vitro*

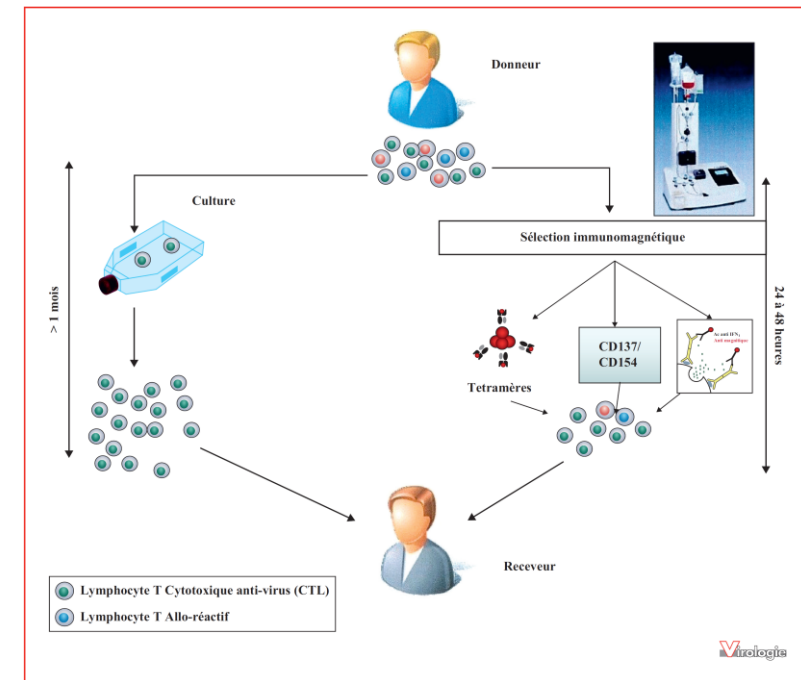
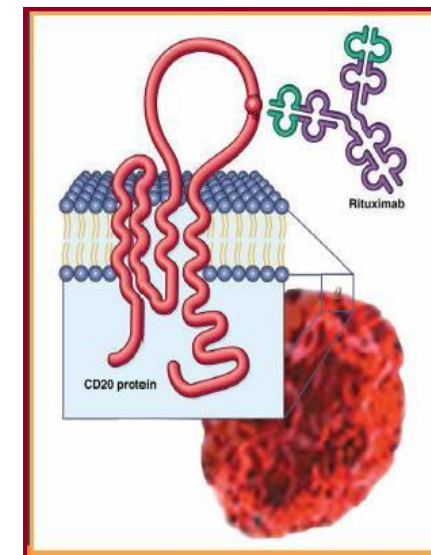
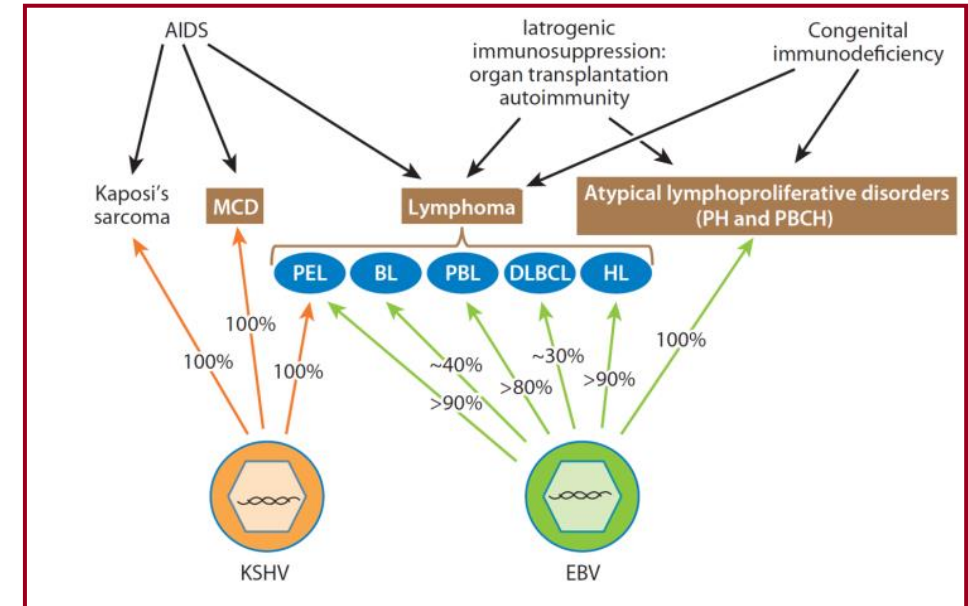
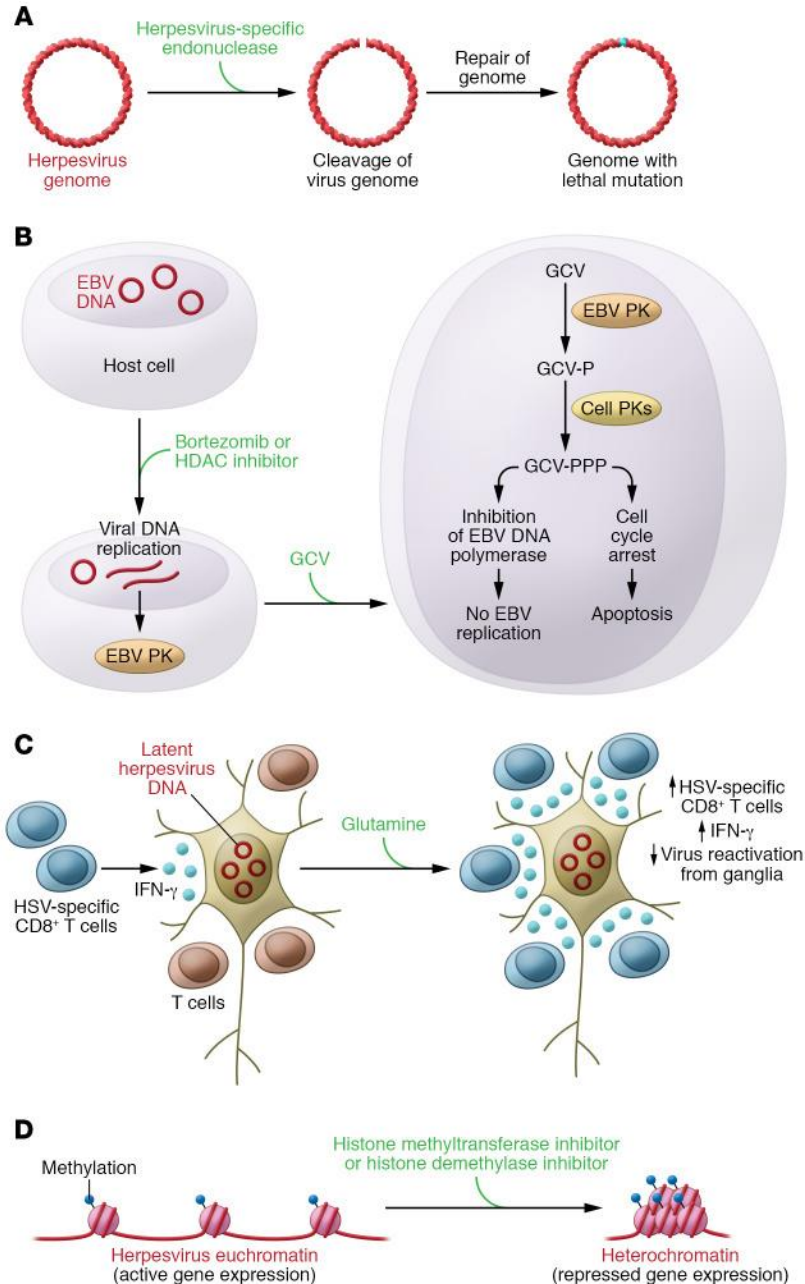


Figure 2. Méthodes d'isolement des lymphocytes T antiviraux.

- EBV, HHV-8
- **Lymphomes** (lymphocytes B), **carcinomes** (carcinome du nasopharynx)
- Prolifération de cellules infectées de façon latente par le virus
- Pas (peu) de multiplication virale -> inefficacité des anti-herpétiques classiques
- Traitements :
 - Baisse de l'immunodépression
 - Chimiothérapie anticancéreuse/radiothérapie
 - Exérèse de tumeur
 - Rituximab (MabThéra®) -> PTLD EBV-induit post-greffe



Elimination du réservoir viral



A. Destruction des génomes viraux latents

Preuve de concept dans le modèle souris (CRISPR/Cas9)

B. Destruction des cellules hébergeant les génomes viraux latents

Cf. Stratégie du « *shock and kill* » pour le HIV (Ventura, 2020)
Shock : stimuler la multiplication du virus dans les LyT CD4⁺ (inhibiteurs de HDACs, Tat, agonistes du TLR7) -> reconnaissance par le système immunitaire
Kill : renforcer les CTLs (vaccins, anti-PD1...), anticorps monoclonaux (ADCC)

C. Renforcer le contrôle immunitaire de la latence virale

Stimulation de l'activité antivirale des lymphocytes T CD8⁺ dans les ganglions nerveux sensitifs

D. Renforcer le contrôle épigénétique de la latence virale

Modification de la chromatine au niveau du génome viral latent : euchromatine -> hétérochromatine



- **Traitement par chimiothérapie antivirale des infections par HSV, VZV, CMV, HHV-6 (multiplication virale)**
 - Arsenal thérapeutique relativement limité
 - Emergence de la résistance chez les patients immunodéprimés
 - Nouvelles molécules antivirales (cibles virales différentes) : Maribavir, Aménamévir, Pritélivir
- **Traitement par chimiothérapie anticancéreuse des infections par EBV et HHV-8 (prolifération cellulaire)**
 - Traitements anticancéreux +++
 - Bénéfice éventuel d'un traitement antiviral ?
- **Vaccination** : uniquement contre le VZV à ce jour
- **Autres pistes** :
 - CTLs -> Utilisation très limitée (protocoles +++)
 - **Eradication du réservoir viral** -> éliminer les génomes viraux latents dans les cellules de l'hôte (recherche, modèle animal)

The image shows the interior of a grand, ornate theater. The stage is framed by a highly decorative archway with intricate gold-colored carvings and sculptures. A large, heavy red curtain hangs across the stage, partially revealing a patterned backdrop. The theater's architecture features multiple levels of balconies with ornate railings and columns. The ceiling is also highly decorated with circular motifs. The foreground shows rows of dark, upholstered seats.

Merci pour votre attention

david.boutolleau@aphp.fr