

Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétent

Herpès cutané et muqueux

M.-S. DOUTRE (Bordeaux), E. GROSSHANS (Strasbourg), Ph. SAIAG (Ambroise Paré, Paris)

Objectifs

Herpès cutané et muqueux :

- Diagnostiquer et traiter une poussée d'herpès cutané et muqueux.
- Préciser les complications de la maladie herpétique chez la femme enceinte, le nouveau né et l'atopique.

La primo-infection herpétique est le premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le virus HSV₁ ou HSV₂.

Une infection initiale non primaire est le premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV₁ ou HSV₂, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral.

Une récurrence est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral.

L'excrétion virale asymptomatique se définit comme la détection d'HSV₁ ou HSV₂ en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin.

Les réactivations surviennent soit sous la forme de récurrence clinique, soit sous la forme d'excrétion virale asymptomatique. Ce sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'herpes simplex virus (HSV) est un virus à ADN dont on connaît deux types, HSV₁ et HSV₂, ayant un grand degré d'homologie mais différenciés par des critères structuraux et épidémiologiques. Classiquement, HSV₁ infecte plutôt la partie supérieure du corps. HSV₂ est responsable de l'herpès de la région génitale, maladie sexuellement transmise (MST) et de l'herpès du nouveau-né contaminé au passage de la filière génitale. Cette distinction n'est pas absolue car on peut isoler HSV₁ de lésions génitales et HSV₂ de lésions labiales. L'épidémiologie des infections à HSV₁, classiquement caractérisée par une primo-infection dans les premières années de la vie se modifie car elles surviennent plus tardivement et

concernent de plus en plus souvent la région génitale. En raison des pratiques actuelles de rapports buco-génitaux plus fréquents depuis l'épidémie du SIDA, les primo-infections génitales à HSV₁ sont devenues très fréquentes. La primo-infection génitale à HSV₁ survient à un âge plus jeune chez les femmes que chez les hommes ; elle est également plus précoce que l'infection à HSV₂. Cette évolution épidémiologique augmente le risque de primo-infection génitale à HSV₁ au cours de la grossesse et donc théoriquement celui d'infection néonatale à HSV₁. La primo-infection génitale à HSV₁ est plus symptomatique que celle liée à HSV₂. Dans certaines régions, la séro-prévalence de HSV₁ atteint 80 p. 100 de la population.

La prévalence des infections à HSV₂ est en constante augmentation depuis une quinzaine d'années, pouvant atteindre 15 à 30 p. 100 de la population générale, 50 p. 100 chez les hétérosexuels ayant une MST, 70 p. 100 chez les homosexuels. Dans la population générale, 60 à 80 p. 100 des herpès génitaux (récurrences + primo-infections) restent imputables à HSV₂. L'herpès génital est actuellement la première cause d'ulcération génitale dans les pays développés. En matière d'herpès génital, la contamination survient majoritairement dans les deux premières décennies de la vie sexuelle. Les facteurs de risque d'infection à HSV₂ sont le sexe féminin, la précocité du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, les antécédents de maladies sexuellement transmissibles, l'infection à VIH et un niveau socio-économique faible. Il faut noter la forte liaison statistique des infections à HSV₂ et à VIH : les ulcérations génitales herpétiques représentent un important facteur de risque de contamination pour l'infection par le VIH. L'infection à HSV₂ constitue un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. Une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour herpès

génital. L'HSV2 à lui seul n'est pas un facteur de risque du cancer du col utérin. L'impact de l'herpès génital est majeur sur la vie affective, sexuelle et sociale des sujets atteints. L'épidémiologie de l'herpès néonatal est abordé plus loin.

PHYSIOPATHOLOGIE

HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéomuqueux avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence clinique ou d'une excrétion virale asymptomatique. Elle est favorisée par des altérations du revêtement épithélial. Lors de la primo-infection herpétique, le virus pénètre par une brèche cutanéomuqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales, avec formation d'un grand nombre de virions et la lyse des cellules infectées. Puis il disparaît rapidement et va, après cheminement dans le nerf sensitif, se tapir dans le ganglion nerveux correspondant (ganglion de Gasser pour HSV1, ganglion sacré pour HSV2) où il reste quiescent en apparence, car la transcription du génome viral semble permanente mais n'aboutit pas à l'expression des protéines virales. Dans son repère ganglionnaire, le virus herpétique est très peu accessible au système immunitaire et... aux thérapeutiques. Mais à tout moment, sous des influences diverses, stress, traumatisme, soleil, cycles menstruels, ...cet état de latence peut être rompu et le virus vient par voie axonale centrifuge recoloniser le territoire cutanéomuqueux où avait eu lieu la primo-infection, y provoquant des lésions plus limitées (récurrences) ou une excrétion virale asymptomatique, toutes deux volontiers récidivantes. En cas de primo-infection, la durée de l'excrétion virale est en moyenne de 8 jours mais peut atteindre 20 jours. Elle est de 2 à 4 jours en cas de récurrence.

L'intensité de la primo-infection herpétique, la survenue de récurrences dépendent de la qualité des défenses immunitaires, cellulaires surtout. Celles-ci impliquent les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, les cellules NK. L'inhibition des fonctions immunitaires cutanées par les ultra-violets peut expliquer les récurrences herpétiques lors des expositions solaires. Le rôle de la réponse humorale semble moins important. Le taux des anticorps spécifiques synthétisés au cours de la primo-infection n'est pas modifié par les récurrences qui peuvent survenir malgré un titre élevé.

La présence d'une infection préalable par un des deux types d'HSV n'empêche pas une infection par l'autre type. Les symptômes cliniques sont cependant moins sévères lors d'un épisode initial non primaire que d'une primo-infection. Bien que les deux virus soient capables d'infecter chacun des deux sites, HSV1 semble mieux adapté à l'infection et aux réactivations dans le territoire oro-facial et HSV2 à l'infection et aux réactivations génitales.

La primo-infection génitale à HSV2 est le plus fréquemment asymptomatique ou méconnue. Elle survient 2 à 20 jours (en moyenne 6 à 7 jours) après le contact infectant. Les symptômes de la primo-infection sont plus sévères chez la

femme. La fréquence des récurrences est plus élevée en cas d'herpès génital à HSV2 qu'à HSV1. L'excrétion virale génitale asymptomatique, tout comme l'excrétion virale asymptomatique salivaire, est intermittente. Elle constitue un mode de transmission démontré de l'herpès génital et de l'herpès néonatal. Elle est observée dans les 2 sexes et a été démontrée dans plusieurs localisations : col utérin, vulve, pénis, urètre, région anale, cavité buccale. Sur les muqueuses génitales, elle survient entre 2 et 8 p. 100 des jours et représente un tiers des jours d'excrétion virale. Sa fréquence est très variable d'un individu à l'autre. Elle est plus fréquente dans l'année qui suit la primo-infection, chez des femmes qui ont plus de 12 récurrences par an, et dans les 7 jours précédant et suivant une récurrence. L'excrétion virale asymptomatique peut exister au cours de la grossesse et à l'accouchement. Les périodes d'excrétion virale « asymptomatique » sont en fait plus souvent méconnues par les patients que réellement asymptomatiques : une information précise sur l'herpès génital permet aux patients d'identifier ces épisodes.

Un couple sérodifférent (ou sérodiscordant) est un couple comportant un séropositif et un séronégatif pour un type donné d'HSV. L'acquisition de l'infection par le partenaire séronégatif est de 8 à 12 p. 100 par an.

Transmission mère enfant

L'herpès néonatal est grave car il expose le nouveau-né à un risque de mortalité et de séquelles neuro-sensorielles élevé. La fréquence des infections néonatales est au moins de 3/100 000 en France (soit environ 20 cas par an). L'infection néonatale est due à HSV2 dans environ 2/3 des cas. La prématurité augmente le risque de contamination foetale et néonatale.

Le nouveau-né peut se contaminer de trois façons :

1. In utero, par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo-infection avec virémie maternelle, ou plus rarement par voie transmembranaire.

2. A l'accouchement, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées. C'est le cas le plus fréquent (80 p. 100). Ce risque augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures et de monitoring foetal par électrodes de scalp. C'est en cas de primo-infection maternelle dans le mois précédent l'accouchement que le risque de transmission au fœtus est très élevé (> 50 p. 100). Les autres possibilités sont une infection initiale génitale non primaire, une récurrence maternelle dans la semaine précédant l'accouchement : dans ce cas le risque de contamination foetale est beaucoup plus faible (2-5 p. 100). Le plus souvent (2/3 cas) l'herpès néonatal survient en dehors de tout antécédent d'herpès maternel : une excrétion virale asymptomatique en est le mécanisme supposé.

3. Pendant la période postnatale : la transmission virale peut se faire par la mère excréteur de l'HSV à partir d'une atteinte oro-faciale ou génitale. Elle peut aussi se faire par un autre membre de l'entourage du bébé, porteur d'une récurrence mais aussi d'une excrétion virale asymptomatique oro-faciale. Elle peut être nosocomiale, à partir d'un membre

de l'équipe soignante, d'un autre nouveau-né infecté de l'unité de soins néonataux ou indirectement par l'intermédiaire du matériel.

DIAGNOSTIC ET ÉVOLUTION

La primo-infection

Les formes inapparentes sont les plus fréquentes. Ainsi, la plupart des adultes sont porteurs d'anticorps sans avoir aucun souvenir de l'herpès initial.

LA GINGIVO-STOMATITE HERPÉTIQUE AIGÜE

Due à HSV1, survient le plus souvent chez le petit enfant à partir de 6 mois, quand les anticorps maternels ont disparu. Après une incubation de 3 à 6 jours, précédée d'algies, de dysphagie, d'hypersialorrhée, elle apparaît dans un contexte de malaise général avec fièvre dépassant souvent 39 °C. L'examen montre sur les gencives tuméfiées et saignantes et sur la muqueuse buccale des érosions grisâtres, serties d'un liséré rouge, coalescentes en ulcérations polycycliques, couvertes d'un enduit blanchâtre. Quelques vésicules groupées en bouquet ou déjà croûteuses sont visibles sur les lèvres ou le menton. L'haleine est fétide, l'alimentation impossible. Il existe des adénopathies cervicales sensibles. Malgré ces caractères impressionnants, l'évolution est favorable en 10 à 15 jours. Le diagnostic est parfois difficile avec un syndrome de Stevens-Johnson, une aphtose, une stomatite candidosique ou à virus coxsackie...

LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE GÉNITALE

Elle est en principe surtout due à HSV2 mais HSV1 est très souvent en cause. Ses symptômes sont parfois violents, surtout chez la jeune femme. C'est une vulvo-vaginite aiguë, extrêmement douloureuse et brutale, accompagnée de fièvre, d'un malaise général. L'efflorescence des vésicules sur la muqueuse vulvaire tuméfiée est éphémère et l'on constate surtout des érosions arrondies, parfois aphtoïdes, s'étendant aussi vers l'anus. Des lésions herpétiques coexistent souvent sur les parois vaginales et le col, mais les douleurs interdisent l'examen gynécologique. Elles débordent fréquemment sur le versant cutané, vers la racine des cuisses, le pubis et les fesses. Les adénopathies inguinales sensibles sont constantes, la rétention d'urine fréquente, l'exacerbation des douleurs par une miction redoutée très pénible. La cicatrisation spontanée demande 2 à 3 semaines. Chez l'homme, la primo-infection herpétique est moins intense et souvent confondue avec un herpès récurrent. Une atteinte anale isolée ou une ano-rectite érosive aiguë sont possibles dans les deux sexes : elle est fréquente chez l'homosexuel masculin, souvent d'aspect atypique. Dans l'enfance, HSV1 peut être responsable d'une primo-infection herpétique génitale, par auto-inoculation à partir de la gingivo-stomatite dont elle est contemporaine.

LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

Elle peut être aussi :

- cutanée pure : discrète, elle évoque une récurrence. Étendue et de topographie parfois radiculaire, elle fait discuter le zona. A l'âge adulte, c'est parfois une contamination professionnelle (médecin, infirmière, dentiste). Au doigt, l'herpès est souvent confondu avec un panaris bactérien ;
- oculaire : kérato-conjonctivite unilatérale aiguë, avec quelques vésicules sur les paupières oedématisées et une adénopathie prétragienne. Souvent les altérations cornéennes sont superficielles et guérissent rapidement s'il n'y a pas eu de corticothérapie locale intempestive ;
- ORL : angine herpétique, plus fréquente chez l'adulte, isolée ou associée à une stomatite ; rhinite aiguë se manifestant par une obstruction nasale, des vésicules péri-narinales, des adénopathies cervicales.

LES FORMES GRAVES DE PRIMO-INFECTION SONT OBSERVÉES

Chez les immunodéprimés (transplantation d'organes, thérapeutiques anti-cancéreuses, SIDA). Presque toujours dues à HSV 1, les lésions cutanéomuqueuses sont étendues, nécrotiques persistantes et peuvent se généraliser et se compliquer d'atteintes viscérales.

Chez les atopiques, dont le déficit de l'immunité cellulaire favorise les infections virales et notamment l'herpès, la gingivo-stomatite est particulièrement intense ; plus rarement, chez l'enfant surtout, mais parfois aussi le jeune adulte, survient le syndrome de Kaposi-Juliusberg par greffe du virus herpétique sur un eczéma profus. Des vésiculobulles hémorragiques ou pustuleuses s'étendent rapidement du visage à l'ensemble du corps, dans un contexte d'altération de l'état général. L'évolution, souvent fatale autrefois chez le nourrisson, est actuellement favorable grâce aux thérapeutiques antivirales. Parfois subsistent quelques cicatrices varioleuses. Le syndrome de Kaposi-Juliusberg n'est pas le fait exclusif de la primo-infection herpétique, mais peut être dû parfois à des récurrences. Il est également observé au cours de diverses dermatoses (maladies bulleuses acquises ou congénitales...) ou encore de brûlures. Ce diagnostic doit être envisagé systématiquement devant l'aggravation, la rechute ou la résistance au traitement de toute dermatose vésiculeuse, bulleuse ou érosive.

Chez la femme enceinte la primo-infection comporte un risque accru d'hépatite fulminante ou d'encéphalite.

Chez le nouveau-né, l'herpès est rare mais grave. En cas de transmission du virus in utero, on observe avortement, retard de croissance intra-utérin, atteintes oculaires, neurologiques, cardiaques. Après transmission per- ou post-partum, l'herpès néonatal se présente sous trois formes principales : cutanéomuqueuse, neurologique, systémique. Il n'y a pas de mortalité dans les formes cutanéomuqueuses strictes, la mortalité est de 15 p. 100 dans les formes neurologiques (mais séquelles fréquentes) et de 40-70 p. 100 dans les formes systémiques malgré les traitements actuels. La forme disséminée se traduit par une atteinte polyviscérale touchant le foie, les surrénales, le rein, le poumon, associée à une encéphalite dans la moitié des cas. Les lésions cutanées ne sont présentes

que dans 50 à 80 p. 100 des observations. Le nouveau-né est asymptomatique à la naissance, les premiers signes cliniques apparaissent entre le cinquième et le douzième jours.

L'herpès récurrent

Au moins 80 p. 100 de la population adulte héberge l'HSV à l'état latent, 20 p. 100 environ sont victimes de récurrences cliniques, sans doute à la faveur d'une défaillance transitoire de l'immunité cellulaire contrôlant l'état de latence virale. Ces récurrences symptomatiques sont entrecoupées de récurrences asymptomatiques, avec excrétion virale et risque de contagion surtout dans les périodes qui entourent les récurrences cliniques.

De nombreux facteurs déclenchent les récurrences : infection générale fébrile, UV, règles, stress, traumatisme, chirurgie régionale, injection de morphine et, pour l'herpès génital, rapports sexuels.

Une sensation de cuisson, des picotements ou du prurit (prodromes), une plaque érythémateuse précèdent de quelques heures l'apparition de vésicules en tête d'épingle, groupées en bouquet, qui confluent parfois en formant une bulle, puis se rompent laissant place à une érosion suivie d'une croûte qui tombe en quelques jours. L'évolution si elle n'est pas prolongée par des traitements locaux intempestifs, notamment corticoïdes, dure de 1 à 2 semaines. Il persiste parfois une plage érythémateuse ou pigmentée qui s'atténue progressivement. Les signes d'accompagnement sont absents ou minimes (fébricule, petite adénopathie).

L'herpès récurrent peut siéger dans diverses localisations mais pour un malade donné la récurrence a lieu au même endroit, déterminé par le siège de la primo-infection herpétique. La fréquence des récurrences diminue avec l'âge.

Diverses formes cliniques sont individualisées

SELON LE SIÈGE

- Herpès labial, « bouton de fièvre », à cheval sur la demi-muqueuse et la peau, parfois plus étendu.
- Herpès nasal ou narinaire pouvant simuler une folliculite.
- Stomatite herpétique avec ses érosions douloureuses.
- Kératite herpétique dont la gravité est liée aux ulcérations répétées de la cornée, pouvant aboutir à une perte de vision : non pas la kératite épithéliale superficielle dendritique bénigne, mais les formes profondes plus sévères, trophiques et stromales, ou associées à une uvéite. L'herpès oculaire nécessite une consultation en ophtalmologie.
- Herpès génital particulièrement récidivant lorsqu'il est dû à HSV 2. Le diagnostic est parfois difficile devant les formes atypiques, aphtoides, fissuraires, surinfectées, oedémateuses, papulo-érosives. L'existence de prodromes précédant les lésions et le caractère récurrent au même endroit sont des arguments pour le diagnostic qui doit parfois être confirmé par la mise en évidence du virus. Cette confirmation est recommandée au moins une fois chez la femme susceptible de procréer afin d'apprécier le risque d'herpès néonatal (consensus 2001).

SELON LA GRAVITÉ

Dans les états d'immunodépression acquis ou congénitaux, les récurrences sont fréquentes, atypiques et prolongées. Ces herpès dits cutanéomuqueux chroniques donnent des ulcérations torpides à fond nécrotique dont les bords présentent parfois des vésiculo-pustules sur lesquelles le prélèvement doit porter pour permettre le diagnostic. Ces formes sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints de SIDA.

Dans quelques cas, la récurrence herpétique (pas toujours symptomatique) peut être suivie d'un érythème polymorphe caractérisé par des lésions cutanées maculo-papuleuses, parfois bulleuses, souvent associées à une atteinte muqueuse. Celui-ci est susceptible de récidiver à chaque poussée. L'herpès est la cause la plus fréquente de l'érythème polymorphe.

Herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (herpès gladiatorium)

La pratique de certains sports (lutte, rugby) expose au risque d'infection cutanée herpétique diffuse, de présentation clinique atypique (multiples érosions aux sites de contact). Le virus responsable est transmis par contact cutané direct avec un sujet ayant des lésions herpétiques. L'importance des signes généraux (fièvre élevée, perte de poids) au cours ce type d'herpès a été soulignée.

Les atteintes viscérales

La méningo-encéphalite survient au cours de la primo-infection chez l'enfant (le plus souvent à HSV 1) ou d'une récurrence chez l'adulte. Le pronostic est lié à la rapidité du traitement instauré devant toute suspicion clinique, avant même les résultats de la PCR dans le liquide céphalo-rachidien.

L'oesophagite apparaît préférentiellement chez les immunodéprimés, due à HSV 1.

L'hépatite est rare mais grave. Survenant au cours de la primo-infection ou de récurrence, elle atteint surtout la femme enceinte et les immunodéprimés.

Les atteintes broncho-pulmonaires surviennent chez le sujet âgé ou lors de déficits immunitaires.

Diagnostic

Différentes techniques peuvent être mises en œuvre au laboratoire :

- diagnostic direct : recherche d'antigènes, culture, PCR, cytologie. La sensibilité est d'autant plus grande que le prélèvement est réalisé correctement sur des lésions récentes, mais en cas d'urgence, il ne faut pas différer le traitement.
- diagnostic indirect par sérologie, qui a un intérêt limité.

DIAGNOSTIC DIRECT

Techniques de prélèvement

La technique du prélèvement et sa conservation conditionnent les résultats. Le toit des vésicules doit être percé, le liquide des vésicules récupéré à l'aide d'un écouvillon. Le

plancher de la vésicule ou les ulcérations doivent être grattés de façon appuyée mais sans faire saigner à l'aide d'un autre écouvillon. Les écouvillons doivent être immédiatement plongés dans un milieu de transport, selon les indications du laboratoire, liquide ou solide, dont le but est d'éviter la dessiccation du prélèvement. Le prélèvement doit être acheminé dans les meilleurs délais au laboratoire, entre 2 et 4 heures idéalement. Dans le cas où le transport serait différé, le prélèvement doit être conservé à + 4 °C.

Culture virale

La culture virale est la méthode de référence. Le prélèvement est inoculé à des cultures cellulaires sur lesquelles l'effet cytopathogène est observé en moyenne entre 2 et 3 jours, mais parfois plus tard. Les antigènes viraux peuvent être détectés plus précocement par des tests immunoenzymatiques, ou en immunofluorescence permettant d'identifier HSV 1 ou 2.

- Avantages : seule technique permettant de montrer le caractère infectieux du virus, typage possible de l'HSV.
- Inconvénients : technique réservée aux laboratoires équipés pour la culture cellulaire, délai des résultats, influence déterminante du transport et de la conservation.

Recherche d'antigènes

La recherche d'antigènes peut se faire soit par immunofluorescence soit par ELISA à l'aide de tests commercialisés.

- L'immunofluorescence
 - avantages : rapidité (délai de réalisation : 1 à 2 heures), simplicité, typage possible de l'HSV.
 - inconvénients : subjectivité de la lecture nécessitant un observateur averti et sensibilité médiocre pour des lésions à un stade avancé (croûte).
- Méthode ELISA
 - avantages : rapidité (délai maximum de 5 heures), lecture automatique des densités optiques.
 - inconvénients : sensibilité médiocre pour des lésions à un stade avancé (croûte), aucun contrôle de la qualité du prélèvement et possibilité de faux-positifs pour les trousses ne disposant pas d'un test de confirmation.

Détection du génome par PCR

La qualité des résultats est conditionnée par le choix de la technique d'extraction, le type d'amplification (qualitative ou quantitative) et la méthode de révélation. Il n'existe pas à l'heure actuelle de trousses commercialisées permettant le diagnostic moléculaire de l'herpès.

- avantages : technique la plus sensible, le résultat dépend moins des conditions de transport et de conservation. Le prélèvement peut être congelé à - 20 °C.
- inconvénients : risque de contamination (faux positifs) qui n'est éliminé par aucune technique, présence d'inhibiteur (faux négatifs) dans certains prélèvements, coût de l'examen en réactif et en équipement et examen hors nomenclature.

Cytodiagnostic de Tzanck

Met en évidence l'effet cytopathogène du groupe herpès virus : œdème cellulaire, cellules multinucléées, inclusions intranucléaires.

- avantages : coût faible, simplicité, rapidité (identique à celle de l'immunofluorescence) ; permet d'éliminer rapidement des diagnostics différentiels (maladies bulleuses...)
- inconvénients : sensibilité faible, nécessite une bonne habitude, ne permet pas de différencier les infections par Herpès simplex et VZV.

DIAGNOSTIC INDIRECT

Le diagnostic de primo-infection repose sur la mise en évidence d'une séroconversion entre un sérum précoce et un sérum tardif obtenu au moins 10 jours après le premier. Devant une lésion, la sérologie n'a pas d'utilité dans le diagnostic. Les sérologies non spécifiques de type sont des trousses commercialisées dont disposent la majorité des laboratoires. Les sérologies spécifiques de type ont une place à évaluer, probablement uniquement épidémiologique.

Indication des techniques diagnostiques en dehors de la grossesse

La clinique est le plus souvent suffisante pour assurer le diagnostic. La sérologie a un intérêt diagnostique très limité. La preuve par mise en évidence du virus (culture, antigène) est cependant nécessaire dans certaines situations :

- forme atypique ou compliquée ;
- femme enceinte (et d'une manière plus générale au moins une fois au cours de la vie chez la femme en âge de procréer) ;
- nouveau-né ;
- méningo-encéphalite (valeur de la PCR) ;
- immunodéprimé.

INDICATION DES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

L'interrogatoire doit systématiquement rechercher les antécédents de lésions génitales évocatrices d'herpès chez la femme et son partenaire. L'intérêt d'une sérologie systématique chez la femme enceinte et son conjoint, pour dépister les couples séro-discordants (femme séro-négative et homme séro-positif) ne fait pas l'objet d'un consensus. Les signes cliniques chez la femme enceinte n'ont pas de particularité, ils doivent être cherchés de façon attentive, en particulier dans le dernier mois de grossesse. Il est impératif de prouver l'herpès génital par des examens virologiques directs, lors des poussées 1) à tout terme de la grossesse si l'infection n'a jamais été démontrée par un examen virologique antérieur, 2) au cours du dernier mois de grossesse. Ceci permet de choisir la stratégie de prévention de la transmission mère-enfant.

Au cours de la grossesse

Le diagnostic virologique repose sur la culture et/ou la détection d'antigènes. La place de la PCR n'a pas encore été

évaluée. Il faut faire la preuve d'une primo-infection dans le mois précédant l'accouchement. Le risque est similaire dans le cas d'une infection initiale non primaire. La sérologie spécifique de type pourrait être informative ; cependant, elle n'a pas été encore évaluée. Au cours des récurrences, la sérologie est inutile.

A l'entrée en travail

Devant des lésions suspectes d'herpès génital, il est indispensable d'obtenir un diagnostic virologique direct rapide par détection d'antigènes, qui sera confirmé par culture. La PCR en temps réel mérite d'être évaluée dans ce cadre. Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital avant ou pendant la grossesse, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé.

Chez le nouveau-né

Lorsqu'il y a des lésions chez la mère pendant le travail voire simplement en cas d'antécédent d'herpès chez la mère, des prélèvements oculaires et pharyngé sont réalisés pour détection d'antigènes et/ou culture, à 48 et 72 heures de vie. Des cultures négatives réalisées à la naissance ne permettent pas d'éliminer le diagnostic.

TRAITEMENT

La mise au point d'anti-viraux anti-herpès (prix Nobel de médecine) a apporté un progrès décisif dans le traitement des formes graves de l'herpès, mais ceux-ci n'empêchent pas l'infection latente et la survenue des récurrences. Ces imperfections, l'apparition de résistance aux produits actuellement utilisés, doit conduire au développement d'autres anti-viraux et surtout à la mise au point de vaccin anti-herpétique.

Moyens thérapeutiques

ANTI-VIRAUX

– L'aciclovir (ACV, Zovirax®) est un agent très efficace sur l'HSV1 et 2. Il pénètre dans la cellule sous une forme inactive. Ce nucléoside cyclique va subir une première phosphorylation sous l'action de la thymidine kinase virale. Il est ensuite bi, puis tri phosphorylé par les kinases cellulaires en acyclovir triphosphate, forme active du médicament. Celle-ci inhibe la DNA polymérase virale avec bien plus forte affinité que les DNA polymérases humaines. Il y a donc une double spécificité de l'ACV pour la cellule infectée. Il est disponible par voie intraveineuse, orale (mais absorption partielle) et en topique cutané (dont l'efficacité est limitée et qui n'est pas utile en association aux formes générales) et ophtalmologique. Des HSV résistants à l'aciclovir, essentiellement par mutation de leur thymidine kinase, sont apparus chez les sujets immuno-déprimés. Peu pathogènes chez les immunocompétents, ils ne semblent pas représenter actuellement une menace épidémiologique grave. Chez l'adulte et le grand enfant, la

posologie orale est 200 mg × 5 par jour, la posologie IV de 5 mg/kg × 3 par jour.

– Le valaciclovir (Zélitrex®, VACV), pro drogue de l'aciclovir, a l'avantage d'une bien meilleure absorption orale. Mode d'action et risque de résistance sont identiques. Voie orale seulement, 500 mg × 2 par jour.

– Le famciclovir (Oravir®, FCV) est le précurseur du penciclovir dont le mode d'action est voisin de celui de l'aciclovir. Il n'est plus commercialisé en France.

– Le foscarnet (Foscavir®), utilisé en cas de résistance à l'aciclovir, ne nécessite pas de phosphorylation dépendante de la thymidine kinase virale. Voie IV.

SOINS LOCAUX

Ceux-ci sont essentiellement utilisés pour éviter une surinfection (antiseptique) et décaper les croûtes. Certains antiseptiques ont une activité virucide. Les anti-viraux locaux trouvent leur principale utilité en ophtalmologie. Les corticoïdes locaux sont contre-indiqués.

Indications

UN TRAITEMENT ANTIVIRAL

Est justifié dans :

– les primo-infections herpétiques symptomatiques, génitales ou non, pendant une durée de 7 à 10 jours. L'ACV par voie intraveineuse (si voie orale impossible) ou par voie orale (ou mieux encore le VACV) entraîne une accélération importante de la guérison clinique et virologique (disparition du virus au niveau des lésions), mais sans résoudre le problème d'éventuelles récurrences ;

– formes graves, l'aciclovir est prescrit, le plus précocement possible, par voie intra-veineuse aussi bien dans l'encéphalite que dans le syndrome de Kaposi-Juliusberg ;

– En cas de kératite et de kérato-uvéite herpétique, sous surveillance ophtalmologique ;

– chez les immuno-déprimés, il est important de traiter les infections à HSV, tout particulièrement lors d'infection par le VIH. La voie IV s'impose en cas d'immunodéficit profond. En cas d'échec, une résistance virale à l'aciclovir doit être cherchée, conduisant à la prescription du foscarnet ;

– l'herpès néo-natal justifie également un traitement par aciclovir. Chez la femme enceinte, aucune risque malformatif dû à ce traitement n'est connu mais il est préférable de l'éviter pendant le premier trimestre de la grossesse.

LE TRAITEMENT DES RÉCURRENCES

Il est beaucoup plus difficile à codifier.

Il peut s'agir d'un traitement discontinu, limité aux poussées.

– Dans les formes mineures, l'application locale d'un antiseptique est suffisante. Les topiques anti-viraux, en particulier l'aciclovir, n'ont fait la preuve de leur efficacité que dans les formes oculaires pour lesquelles sont également utilisés le ganciclovir (Vircan®) et la trifluoro-thymidine (Virophta®).

– Le traitement ponctuel des poussées par aciclovir per os (5 comprimés à 200 mg pendant 5 jours) ou valaciclovir (2

fois 500 mg en 1 ou 2 prises quotidiennes pendant 5 jours) a un intérêt démontré, mais en pratique mineur (bénéfice de quelques heures, augmentation des formes abortives), que s'il est débuté très rapidement, dès les prodromes, et ce pour le seul herpès génital. Il faut donc confier au malade une ordonnance pour le traitement des poussées suivantes, et discuter avec lui des bénéfices de cette stratégie.

La prévention des récides cutanées ou muqueuses par prescription continue d'aciclovir (400 mg \times 2) ou de valaciclovir (500 mg en une prise) est très efficace. Elle peut être envisagée en fonction de la fréquence (plus de 6 poussées par an) et de l'importance des récurrences, en particulier dans l'herpès génital ou devant un érythème polymorphe récidivant invalidant ou en cas de kératites. Ce traitement purement suspensif doit être régulièrement réévalué. La prévention de l'herpès solaire par anti-viraux pendant l'exposition solaire est peu efficace.

La prévention des récides d'infections oculaires à HSV utilise les mêmes molécules en cas de : kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu ; kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an ; chirurgie de l'œil.

AUTRES MESURES, DANS TOUS LES CAS

Il est souhaitable : a) d'informer sur l'histoire naturelle de l'infection HSV b) d'évaluer les facteurs ou circonstances déclenchantes c) d'assurer si nécessaire un soutien psychologique d) de prendre en charge si nécessaire la douleur.

Femme enceinte

Il existe un registre des grossesses exposées à ACV et VACV. Aucune embry-foetopathie n'a été signalée. Mais l'utilisation d'un antiviral doit être réservée à des indications restreintes lorsqu'un bénéfice est attendu pour le fœtus et/ou la mère.

PRIMO-INFECTION OU INFECTION INITIALE NON PRIMAIRE

Traitement médical

Lorsqu'elle survient pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir à la dose de 200 mg \times 5/j per os est recommandé jusqu'à l'accouchement. Lorsqu'elle survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir 200 mg \times 5/j pendant 10 j per os). Chez ces patientes, une étude a démontré que l'aciclovir (400 mg \times 3/j per os) à partir de 36 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement diminue le nombre de récurrences au moment du travail et le nombre de césarienne.

Place de la césarienne

Présence de lésions herpétiques pendant le travail : la césarienne est indiquée dans tous les cas. Absence de lésion herpétique pendant le travail : l'indication de la césarienne est discutée.

RÉCURRENCES

Traitement médical

Traitement curatif : l'aciclovir est utilisé selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. Traitement préven-

tif : pas d'argument pour recommander l'utilisation systématique de l'aciclovir pendant le dernier mois de la grossesse pour la prévention d'une récurrence lors de l'accouchement.

Place de la césarienne

Le risque de transmission est faible. Césarienne en cas de lésions cliniques récentes et accouchement par voie basse en l'absence de lésions. Dans les autres cas, la césarienne est discutée. Les examens virologiques peuvent aider à la décision.

Cas particuliers

Il n'y a pas d'intérêt à réaliser une césarienne, quelle que soit la situation clinique si la rupture des membranes a eu lieu depuis plus de 6 heures.

Prévention

Les sujets à risque (immuno-déprimés, dermatite atopique) doivent éviter tout contact avec un sujet ayant un herpès récent. Le non partage du linge de toilette s'impose en cas de lésion herpétique clinique. La prévention de l'herpès génital nécessite l'usage du préservatif au moment mais également en dehors des poussées. Son efficacité est imparfaite, en particulier pour prévenir la transmission femme vers homme. La possibilité de transmission nosocomiale de l'herpès à partir de la main d'un soignant a été démontrée. Le respect des précautions universelles d'hygiène (port des gants, lavage des mains...) permet la prévention de cette transmission. La prévention repose de l'herpès gladiatorium sur l'information des sportifs (sports de contact) et des médecins du sport, l'éviction transitoire d'un sport de contact pour une personne atteinte de lésions cutané-muqueuses herpétiques jusqu'à cicatrisation des lésions.

La surveillance des femmes enceintes à risque doit être très stricte avec dépistage et surveillance des femmes ayant des antécédents d'herpès génital.

Pour prévenir l'herpès néonatal, il faut éviter le contact direct du nouveau-né avec les lésions herpétiques. La polyvidone iodée proposée par certains en collyre ou en bain, est contre-indiquée chez le nouveau-né. Elle ne doit donc pas être utilisée. Les précautions d'hygiène universelles doivent être respectées. L'allaitement est contre-indiqué en cas de lésion herpétique mammaire ou mamelonnaire chez la mère. Les lésions situées à distance doivent être protégées. Une fiche de conseil doit être remise à la famille lorsque le risque de contamination est possible et une surveillance clinique rapprochée est conseillée dans le premier mois de vie. L'éviction des personnes possiblement contaminantes, notamment des personnels soignants est impérative.

Différents vaccins sont en cours d'étude, non seulement pour prévenir l'infection à HSV chez les sujets séro-négatifs mais également pour empêcher les récurrences. Les résultats sont pour le moment décevants.

Points clés

1. Prévalence des infections herpétiques en augmentation constante.
2. Rôle important des défenses immunitaires cellulaires, dans le développement de l'infection herpétique.
3. Fréquence des formes asymptomatiques de la primo-infection.
4. Gravité des primo-infections herpétiques chez les immuno-déprimés.
5. Rareté mais gravité de l'herpès néo-natal.
6. Impact majeur de l'herpès génital, une des plus fréquentes maladies sexuellement transmissibles, sur la qualité de vie des patients.
7. Diagnostic essentiellement clinique des infections herpétiques.
8. Intérêt de la culture virale dans les formes de diagnostic difficile.
9. Intérêt incontestable des anti-viraux par voie générale dans les formes graves.
10. Rôle indispensable de la prévention chez les immuno-déprimés, les nouveau-nés, les partenaires sexuels.



Fig. 1. Gingivo-stomatite herpétique aiguë.



Fig. 2. Primo-infection herpétique génitale.



Fig. 3. Récurrence herpétique de la lèvre : « bouton de fièvre ».



Fig. 6. Stomatite herpétique.



Fig. 4. Herpès digital (des lésions moins typiques peuvent évoquer un panaris).



Fig. 5. Herpès péri-oculaire.



Fig. 7. Ulcérations péri-anales chez un sujet présentant une infection à VIH.