

Herpès simplex virus

L'herpès est une maladie vésiculeuse cutanéomuqueuse très fréquente, souvent considérée comme banale mais dont les conséquences peuvent être sévères. Cette pathologie est causée par deux virus dermoneurotropes, herpès simplex (HSV) type 1 et 2, capables de latence dans l'organisme, après la primo-infection, au niveau des ganglions sensitifs. L'herpès génital est une des infections sexuellement transmises les plus fréquentes dans le monde et peut être secondairement à l'origine d'infections néonatales gravissimes. L'herpès labial, encore plus fréquent, facilement récidivant, peut être à l'origine d'encéphalites sévères.

Agent viral

Les virus HSV, aussi appelés herpès virus humains types 1 et 2 (HHV1 et HHV2), ont pour seul hôte naturel l'homme. Ils appartiennent à la famille des *Herpesviridae*, à la sous-famille des *Alpha herpesvirinae* à côté du virus de la varicelle et du zona (VZV). Ce sont des virus enveloppés de 120 à 200 nm de diamètre. L'enveloppe, porteuse des glycoprotéines virales, contient une capside de symétrie icosaédrique de 162 capsomères qui protège le génome viral, une molécule d'ADN bicaténaire et linéaire d'environ 152 kb, organisée en deux régions uniques UL et US séparées et encadrées de régions répétées, avec environ 72 cadres ouverts de lecture codant pour les protéines virales.

HSV1 et HSV2 présentent environ 50 % d'homologie au niveau de leur génome et 4 des 5 glycoprotéines majeures d'enveloppe présentent entre elles une homologie de plus de 80 %, expliquant les réactions sérologiques croisées majeures entre ces deux virus. Seules les glycoprotéines gpG1 et gpG2 peuvent permettre une différenciation sérologique des deux virus. Ils sont également différenciables par le profil de restriction de leur ADN.

Physiopathologie

L'attachement du virus à la cellule cible épithéliale est suivi de sa pénétration et de sa décapsidation dans le cytoplasme. L'ADN viral migre alors vers le noyau cellulaire. Le cycle de multiplication se divise en deux phases, précoce (*early*) et tardive (*late*), séparées par la réplication de l'ADN viral. Des protéines virales non structurales IE (*immediate early*) et E (*early*) sont synthétisées au cours de la phase précoce, avec des protéines de régulation et des activités enzymatiques indispensables à la multiplication de l'ADN viral comme l'ADN polymérase virale et la thymidine kinase

(TK), cibles d'antiviraux efficaces. Les protéines L (*late*), structurales, nécessaires à l'assemblage des nouveaux virions, sont produites lors de la phase tardive. Le virus bourgeonne à travers le feuillet interne de la membrane nucléaire pour être libéré par lyse cellulaire à partir du cytoplasme.

Après pénétration dans l'organisme par les muqueuses, le virus accomplit localement plusieurs cycles réplicatifs lytiques donnant lieu à l'infection primaire, qui guérit habituellement en quelques jours. Pendant cette courte période, des particules virales pénètrent dans les terminaisons axonales des neurones sensitifs innervant la région infectée et sont transportées de façon rétrograde jusque dans les noyaux des neurones. Le virus persiste alors dans les ganglions sensitifs durant toute la vie de l'hôte. Il peut ultérieurement se réactiver au niveau du ganglion sensitif et redescendre jusqu'aux muqueuses de la même zone d'innervation, avec à nouveau des cycles productifs conduisant à la lyse cellulaire et à des lésions cliniques. Chez l'immunocompétent, la récurrence est limitée à cette zone d'innervation et dans sa durée par l'immunité cellulaire, qui ne peut cependant pas empêcher la latence et les réactivations. L'évolution récidivante de l'infection herpétique est une de ses caractéristiques majeures, et la récurrence peut être spontanée ou déclenchée par des phénomènes disparates : soleil, menstruations, choc émotionnel, fièvre, maladie infectieuse, etc.

L'encéphalite herpétique est le plus souvent liée à une réactivation virale intracérébrale et à la réponse immune qui lui fait suite, aboutissant à une nécrose plus ou moins étendue localisée au lobe temporal. Elle se rencontre beaucoup plus rarement au décours d'une primo-infection.

Épidémiologie

Du fait de la grande fragilité des virus HSV dans le milieu extérieur, la transmission des infections herpétiques est interhumaine directe, par contact de muqueuse à muqueuse. La possibilité d'excrétion virale asymptomatique à l'occasion de récurrence inapparente favorise la diffusion de ces virus.

Les virus HSV sont des virus ubiquitaires :

- HSV1 est principalement responsable des infections oro-faciales, et atteint la majorité de la population avant l'âge adulte, souvent très tôt dans l'enfance, avec cependant des variations selon les populations. La séroprévalence des infections à HSV1 est inversement proportionnelle au niveau socioéconomique et sanitaire de la population concernée, et la primo-infection se produit d'autant plus tôt dans la vie que ce niveau est bas. Le taux de prévalence diminue

régulièrement en France depuis plusieurs années et le nombre d'adolescents et d'adultes jeunes sans immunité anti-HSV1 augmente ;

- HSV2 est plutôt responsable d'infections génitales. Il s'agit d'une des infections sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans le monde ;
- il n'existe cependant pas de tropisme particulier de ces virus pour une muqueuse précise : les gingivostomatites à HSV2 sont rares mais possibles. En France, 20 à 40 % des primo-infections herpétiques génitales sont de type 1. Cette situation est sans doute autant liée à une évolution des pratiques sexuelles qu'au pourcentage de plus en plus élevé d'adultes jeunes n'ayant jamais été infectés auparavant par HSV1 au niveau oro-facial.

Clinique

— Herpès oral

La primo-infection herpétique oro-faciale par HSV1 atteint encore surtout l'enfant, chez qui elle est dans 80 % des cas asymptomatique. Elle peut provoquer une gingivostomatite vésiculeuse qui évolue sur quelques jours, une pharyngite vésiculeuse, voire une kératite en cas d'atteinte oculaire. Les manifestations cliniques sont plus fréquentes en cas de primo-infection de l'adulte. Les récurrences peuvent être bénignes et très localisées (boutons de fièvre) ou extensives, rares ou fréquentes, parfois très régulières. Les plus sévères concernent les muqueuses conjonctivales et la cornée.

— Herpès génital

La primo-infection herpétique génitale, qu'elle soit liée à HSV2 ou à HSV1, se traduit chez la femme par une cervicovaginite vésiculeuse associée ou non à une urétrite ou à une vulvite, avec des douleurs vulvo-périnéales souvent intenses, et chez l'homme par une éruption vésiculeuse du gland ou du sillon balano-préputial associée ou non à une urétrite. Anorectite et lésions cutanées de proximité (périnée, fesses, cuisses) sont rencontrées dans les deux sexes. Des formes plus sévères peuvent être rencontrées avec un syndrome général associant fièvre, myalgies, malaise général, céphalées, etc., voire des formes graves avec diffusion systémique et méningite ou hépatite herpétique.

Une première infection oro-faciale par HSV1 apporte une protection croisée partielle contre une infection génitale par HSV2 : on parle alors d'infection initiale non primaire. Dans ce cas, l'infection génitale est moins sévère. Les récurrences génitales à HSV2 sont plus fréquentes et plus sévères que celles liées à HSV1. La symptomatologie et l'excrétion virale sont plus faibles

et moins prolongées que lors d'une primo-infection ou d'une infection initiale non primaire. Une excrétion cervicale peut également intervenir en l'absence de toute lésion. Elle est plus fréquente après la primo-infection et autour des récurrences. Son incidence chez la femme enceinte au moment de l'accouchement serait de 0,01 à 0,39 % selon les études, sans considération d'antécédents connus d'herpès génital.

— Herpès néonatal

L'herpès néonatal reste l'affection herpétique la plus préoccupante de par sa fréquence (1 à 5 pour 10 000 grossesses), sa gravité (mortalité de 15 % pour les formes neurologiques pures et jusqu'à 70 % pour les formes systémiques) et les difficultés du traitement. Il s'agit dans deux tiers des cas d'infections par HSV2.

- L'infection *in utero* est exceptionnelle (5 %) par voie ascendante à travers les membranes ovulaires ou par voie transplacentaire à l'occasion de la virémie qui peut accompagner les formes sévères de primo-infection maternelle. Elle peut provoquer une embryofœtopathie avec microcéphalie, calcifications intracrâniennes, microphthalmie, chorioretinite. La symptomatologie clinique apparaît dans les premières 48 heures de vie.
- L'infection périnatale par contamination au passage dans les voies génitales maternelles est la plus fréquente (90 % des cas). La primo-infection herpétique maternelle ou une infection initiale non primaire lors du travail ou dans le mois précédent en *pre-partum* sont rares, mais elles conduisent à un herpès néonatal dans 75 à 80 % des cas. Ce risque maximal s'explique par une excrétion virale importante et une absence d'anticorps anti-herpès chez la mère. La récurrence herpétique en *pre-partum* est le mode de transmission le plus fréquent et conduit à un risque moindre pour le nouveau-né de 25 % d'infection néonatale. Le risque d'infection du nouveau-né est également influencé par une infection très proche du travail, une rupture prolongée des membranes, la pose d'électrodes de scalp. Cependant, deux tiers des herpès néonataux se produisent sans aucun antécédent connu et sans aucune manifestation d'herpès génital chez la mère.
- Une primo-infection postnatale immédiate (5 %) est liée à la transmission d'un HSV1 à un nouveau-né sans aucun anticorps anti-HSV, soit par primo-infection herpétique oro-faciale de la mère contemporaine de la naissance, soit au contact d'une personne de l'entourage souffrant d'herpès labial récidivant.

— Encéphalite herpétique

L'encéphalite herpétique a une incidence annuelle en France de 1/200 000 à 1/1 000 000. Elle est liée dans

90 % des cas à HSV1. Il s'agit d'une encéphalite aiguë nécrosante et hémorragique unilatérale, à localisation temporale ou temporo-frontale. Elle se manifeste par des troubles de la conscience et du comportement dans un contexte fébrile, avec d'abord des anomalies à l'EEG avant l'apparition des lésions temporales caractéristiques visualisables au scanner. Biochimie et cytologie du LCR sont en faveur d'une infection virale, avec de plus un profil oligoclonal à l'électrophorèse des protéines du LCR. L'interféron est augmenté. La mortalité sans traitement est supérieure à 70 %.

Les autres formes cliniques regroupent des infections cutanées comme le panaris herpétique, l'eczéma herpétique ou le syndrome de Kaposi-Juliusberg, d'évolution toujours mortelle chez le nouveau-né, l'hépatite herpétique, les formes neurologiques périphériques (paralysie faciale périphérique, méningite, myélite, radiculite), les disséminations cutanées et viscérales de l'immuno-déprimé.

Traitement

Le traitement des infections herpétiques utilise différents analogues de nucléosides inhibiteurs de la polymérase virale, par voie locale, *per os* ou par voie intraveineuse (IV) comme l'aciclovir (Zovirax®), le valaciclovir (Zelitrex®), phosphorylés spécifiquement par la thymidine kinase (TK) virale, la vidarabine (ViraA®), le foscarnet (Foscavir®), le famciclovir (Oravir®), le cidofovir (Vistide®), et d'autres analogues utilisables uniquement sous forme de collyre. Les infections localisées oro-faciales et génitales sont traitées par l'aciclovir ou le valaciclovir *per os* pendant 10 jours. Le traitement de l'herpès néonatal repose sur l'utilisation d'aciclovir IV en traitement d'attaque pendant 3 semaines puis sur un traitement d'entretien ; celui des encéphalites herpétiques est mis en place dès la suspicion clinique, sans attendre une confirmation biologique : il repose sur l'aciclovir IV pendant au moins 15 jours, avec un contrôle de la négativité du LCR par PCR, et un traitement d'entretien *per os* pour prévenir une possible rechute.

Une résistance aux antiviraux peut apparaître en cas de traitement prolongé, en particulier chez l'immuno-déprimé (70 % des patients sida avec un herpès récurrent). Pour la résistance à l'aciclovir et au valaciclovir, il s'agit le plus souvent de virus mutants sans thymidine kinase (mutants TK-), et plus rarement de mutants résistants par altération de l'affinité de la TK ou de la polymérase virale pour le médicament. Pour la résistance au foscarnet, il s'agit de mutations dans le gène de la polymérase virale.

La prévention de la transmission des infections herpétiques génitales repose sur l'utilisation du préservatif. Il n'existe pas de vaccin disponible.

Dans le cas de poussées d'herpès génital récidivantes (plus de 6 poussées par an) ou de récurrences régulières d'herpès oculaire, avec un risque d'altération définitive de la cornée, une prophylaxie peut être proposée par aciclovir *per os* pendant au moins 6 mois. Cette prophylaxie n'empêche pas une excrétion asymptomatique et la transmission.

La prévention de l'herpès néonatal est réalisée par la désinfection systématique des voies génitales par la Bétadine® et par la césarienne en cas de présence de lésions au début du travail :

- en cas de primo-infection ou d'infection génitale initiale non primaire survenant avant le dernier mois de grossesse, un traitement de 10 jours identique à celui d'une infection survenue hors grossesse est mis en place, puis une prophylaxie est recommandée à partir de la 36^e semaine jusqu'à l'accouchement pour limiter le risque de récurrence. En revanche, dans le cas d'une primo-infection ou d'une infection initiale non primaire survenant dans le mois précédant le terme, un traitement par aciclovir *per os* est mis en place en continu jusqu'à l'accouchement. Dans le cas où l'infection primaire date de plus de 1 mois ou si elle date de moins de 1 mois mais a été correctement traitée, la césarienne n'est pas obligatoire et doit être discutée ;
- en cas de récurrence herpétique du dernier mois de grossesse, la césarienne n'est recommandée qu'en cas de présence de lésions au début du travail. Elle n'est pas obligatoire si la récurrence date de plus de 1 semaine.

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique d'une infection herpétique repose essentiellement sur la détection directe du virus, et dans une moindre mesure sur la sérologie. L'utilisation de ces différentes techniques varie également selon les circonstances cliniques.

— Diagnostic direct

Le diagnostic direct peut être réalisé :

- par immunofluorescence sur frottis des lésions, à l'aide d'un anticorps spécifique des virus HSV1 et 2, ou par EIA sur un écouvillonnage des lésions exprimé en milieu de transport adapté. Le prélèvement doit toujours être richement cellulaire pour être correctement interprétable et doit être réalisé par écouvillonnage du fond des lésions érodées ou après

effondrement du plafond de vésicules entières pour en gratter le fond et ramener des cellules riches en virus. Pour une recherche par immunofluorescence, l'écouvillon est déchargé sur au moins deux lames dégraissées ou sur au moins deux puits d'une lame de fluorescence multi-puits, pour permettre une recherche simultanée à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-HSV1 et anti-HSV2. Au moins 20 à 50 cellules doivent être présentes sur la lame pour permettre une interprétation correcte du frottis. La détection et l'identification sont réalisées en moins de 1 heure. Cette technique est adaptée à la confirmation de lésions cliniques suspectes d'herpès ; elle a remplacé l'examen cytologique de Tzanck, peu sensible et peu spécifique, qui recherchait sur un frottis des cellules géantes multinucléées et/ou des inclusions intranucléaires après coloration (Giemsa, hématoxyline). La recherche directe est cependant un peu moins sensible que la culture et n'est pas adaptée à la recherche d'une excrétion virale asymptomatique, pour laquelle la recherche par culture doit être privilégiée. Ainsi, la recherche directe n'est recommandée en fin de grossesse que s'il y a des lésions visibles, pour pouvoir les caractériser ;

- par inoculation du prélèvement à une culture de cellules sensibles (cellules en lignée continue ou cellules diploïdes de type MRC5). C'est la technique de référence. Le prélèvement est réalisé dans les mêmes conditions que précédemment, mais est exprimé dans un milieu de transport liquide ou planté dans un milieu de transport gélosé, conservé et transporté à +4 °C pendant 24 à 48 heures jusqu'à la mise en culture. Dans le cas d'une inoculation différée, les prélèvements peuvent être conservés en milieu de transport et transportés congelés à -20 °C ou éventuellement à -80 °C. Cependant, la conservation à -20 °C n'est pas adaptée si une recherche couplée de virus VZV ou CMV est souhaitée : ces deux virus ne résistent pas à -20 °C. HSV peut se développer rapidement en culture en donnant un effet cytopathogène (ECP) spécifique en 24 à 48 heures, voire davantage avec apparition de foyers de cellules ballonnisées, très réfringentes. L'identification de l'ECP repose alors sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques des types 1 et 2. La culture peut être sensibilisée et les délais de résultats améliorés par centrifugation des prélèvements sur le tapis cellulaire et par recherche systématique d'antigènes viraux par l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de type après 48 à 72 heures de culture, avant même l'apparition d'un éventuel ECP :
- la recherche par culture reste la mieux adaptée au diagnostic étiologique de lésions cutané-

muqueuses et à la recherche d'une éventuelle excrétion asymptomatique ;

- elle est obligatoire pour isoler une souche suspecte de résistance aux antiviraux, qui sera évaluée également en culture cellulaire ;
- elle est recommandée pour le diagnostic de certitude de lésions suspectes pendant la grossesse ou au début du travail ;
- elle est utilisée de façon systématique chez le nouveau-né à risque, dont la mère présentait des lésions suspectes au moment du travail, avec réalisation de prélèvements oculaires et pharyngés à 48–72 heures de vie ;
- elle n'est pas recommandée pour le diagnostic de certitude des encéphalites herpétiques, pour lesquelles elle manque de sensibilité. La recherche d'ADN viral par PCR est à privilégier dans cette indication.
- par amplification génique (PCR). Cette technique, selon la région amplifiée et les amorces et sondes utilisées, que ce soit en PCR classique ou en PCR en temps réel, peut détecter en une seule étape les deux HSV et typer secondairement HSV1 et 2 ou détecter spécifiquement l'un ou l'autre type :
- la PCR est globalement plus sensible que la culture et elle est utilisable sur tous types de prélèvements. Cependant, elle n'est pas recommandée pour remplacer la culture sur les prélèvements cutanéo-muqueux, pour lesquels le gain de sensibilité n'est pas très important, sauf en cas de lésion déjà traitée ou en cas de lésions récentes mais déjà croûteuses. Par ailleurs, le délai technique d'une PCR est comparable à celui d'une culture centrifugée avec utilisation d'anticorps monoclonaux, et la PCR n'est pas prise en charge par la nomenclature des actes de biologie médicale ;
- la PCR est devenue indispensable pour la mise en évidence de l'ADN viral dans le LCR pour le diagnostic de certitude des encéphalites herpétiques de l'adulte et des atteintes neurologiques néonatales, et pour le suivi de l'efficacité du traitement de ces atteintes. Le dosage de l'interféron dans le LCR, comparé à l'interféron sérique, peut par ailleurs sensibiliser le diagnostic, mais son élévation peut être retardée par rapport à la positivité de la PCR. Il faut cependant rester prudent devant un résultat initial de PCR négatif dans un contexte de forte suspicion d'encéphalite herpétique. Il a été montré que l'ADN peut être indétectable très précocement, malgré les signes cliniques, en particulier chez l'enfant, et qu'un premier prélèvement très précoce

négatif devait être confirmé par un nouveau prélèvement ;

- la PCR est également recommandée pour le diagnostic des méningites herpétiques, plus fréquemment causées par HSV2 et méconnues avant l'utilisation systématique de la biologie moléculaire.

– Diagnostic indirect

La sérologie est maintenant pratiquement toujours réalisée par des techniques immunoenzymatiques, mais l'immunofluorescence peut également être pratiquée avec une bonne sensibilité pour rechercher IgG et IgM. La réaction de fixation du complément, moins sensible, est cependant utilisable sur le LCR ou sur l'humeur aqueuse en cas d'atteinte oculaire.

Les réactions sérologiques croisées entre HSV1 et HSV2 sont intenses. Elles sont utilisées pour rechercher les IgM avec un seul test, sans différenciation de type, mais elles rendent souvent difficile une véritable différenciation des anticorps IgG dirigés contre les deux virus. Les réactifs les plus récents utilisent cependant des protéines recombinantes et permettent de gagner en spécificité, mais il reste souvent délicat d'affirmer une infection par HSV2 si des IgG anti-HSV1 sont également présentes à taux élevé.

Le diagnostic de primo-infection peut être évoqué en cas de détection d'IgM sans IgG. Dans ce cas, le diagnostic de certitude sera porté par la constatation d'une séroconversion secondaire en IgG sur un prélèvement tardif, qui permettra de vérifier la spécificité des IgM isolées. On restera cependant prudent devant une absence de séroconversion précoce en IgG avant d'affirmer une éventuelle réaction polyclonale en IgM. En effet, la mise en place d'un traitement efficace et précoce peut retarder l'apparition des IgG, parfois pendant plus de 6 à 12 semaines. Dans une telle situation, un contrôle à 3 mois sera souhaitable.

Les IgM persistent en moyenne 4 à 8 semaines après la primo-infection, mais avec une variabilité importante d'un patient à l'autre.

La présence simultanée d'IgG et d'IgM ou l'ascension des IgG en présence d'IgM est d'interprétation plus délicate. Elle peut correspondre à une primo-infection récente, mais aussi à une réactivation : les IgM sont en effet souvent présentes lors des récurrences.

L'ascension des IgG sans IgM est en faveur d'une réactivation virale, mais elle n'est pas systématique et, de plus, s'avère difficile à mettre en évidence avec des tests EIA très sensibles.

La sérologie est donc de peu d'intérêt pour le diagnostic d'une infection récidivante et la recherche directe ou par culture est à privilégier dans cette indication. Elle reste intéressante pour le suivi des primo-infections et pour connaître le statut sérologique d'un patient, en particulier pendant la grossesse, pour dépister les femmes séronégatives susceptibles de faire une primo-infection qu'il faudra surveiller de plus près.

La sérologie peut également être utilisée pour le diagnostic des encéphalites, par la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps par un test EIA validé sur le LCR ou par RFC. La recherche d'ADN par PCR, plus précoce et plus sensible, est cependant à privilégier. La positivité des anticorps dans le LCR est tardive et n'a d'intérêt que pour confirmer secondairement un diagnostic d'encéphalite pour laquelle la PCR aurait été initialement négative.

Interférons



Anaes.

Conférence de consensus : Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues). Mercredi, 7 novembre 2001.

Disponible sur : <http://www.anaes.fr>

Grangeot-Keros L.

Herpèsvirus humains et grossesse.

Feuillets Biol 2003 ; 44/255 : 27-32.

Huraux JM, Huraux-Rendu C, Blanchier H, Sainte-Croix Le Baleur A, Moutouh L.

Herpès simplex virus et grossesse. Mesures préventives.

In : Denis F.

Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.

Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999 ; pp. 195-213.