

avec la participation de



Conférence de consensus

**Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent
(manifestations oculaires exclues)**

Mercredi 7 novembre 2001

Espace Landowski - Boulogne

PARTENAIRES

Association Française d'Urologie
Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
Centre de Documentation et de Recherche en Médecine Générale
Collège des Enseignants de Dermatologie de France
Collège National des Généralistes Enseignants
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
Fédération Française de Formation Continue en Dermato-Vénérologie
Fédération Nationale des Pédiatres Néonatalogistes
Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
Ordre des Sages-Femmes
Société Française de Gynécologie
Société Française de Médecine Générale
Société Française de Microbiologie
Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
Société Française de Pédiatrie
Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

AVEC LA PARTICIPATION DE :

L'Association Consensus en Dermatologie

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

COMITÉ D'ORGANISATION

P. SAIAG, président : dermatologue, BOULOGNE-BILLANCOURT
L. ANDOUCHE : méthodologie ANAES, PARIS
S. BRAIG : gynécologue-obstétricien, ANNECY
F. BRICAIRE : infectiologue, PARIS
F. CARPENTIER : méthodologie ANAES, PARIS
É. CAUMES : infectiologue, PARIS
P. DOSQUET : méthodologie ANAES, PARIS
AM. FILLET : virologue, PARIS
G. LORETTE : dermatologue, TOURS
É. SALIBA : néonatalogiste, TOURS

JURY

G. LORETTE, président : dermatologue, TOURS
P. BEAULIEU : dermatologue, PONTOISE
L. BENSLAMA : stomatologue, PARIS
S. BERVILLE-LEVY : gynécologue-obstétricien, PARIS
P. DELGIUDICE : infectiologue, FRÉJUS
L. DEYRIS : généraliste, PARIS
C. FLOCH-TUDAL : néonatalogiste, COLOMBES
JP. LACOUR : dermatologue, NICE
ME. LAFON : virologue, BORDEAUX
MC. MAZERON : virologue, PARIS
F. ROBLOT : infectiologue, POITIERS
R. SARFATI : gynécologue-obstétricien, POITIERS
C. SICHEL : généraliste, CARNOUX-EN-PROVENCE
JL. VILDÉ : infectiologue, PARIS

EXPERTS

Y. AUJARD : pédiatre, PARIS
É. CAUMES : infectiologue, PARIS
O. CHOSIDOW : dermatologue, PARIS
JC. GUILLAUME : dermatologue, COLMAR
JM. HURAUX : virologue, PARIS
M. JANIER : dermatologue, PARIS
JE. MALKIN : infectiologue, PARIS
P. MORAND, virologue, GRENOBLE
F. ROZENBERG : virologue, PARIS
O. SIBONY : gynécologue-obstétricien, PARIS
R. SNOECK : virologue, LOUVAIN
A. TAIEB : dermatologue, BORDEAUX
D. THOUVENOT : virologue, LYON

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

P. BOSSI : infectiologue, PARIS
A. HENROT : néonatalogiste, TOURS
M. LECAT : gynécologue-obstétricien, PARIS
L. MARTIN : dermatologue, ORLÉANS
F. NAJIOULLAH : virologue, LYON

L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par : 3 M, Astra-Zeneca, Aventis, Galderma, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Léo, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi-Synthélabo, Schering-Plough.

LES QUESTIONS POSÉES

QUESTION 1

QUELLE EST L'HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A HSV ?

QUESTION 2

QUELLES SONT LES PARTICULARITES CLINIQUES ET EVOLUTIVES DE CERTAINES LOCALISATIONS ?

QUESTION 3

SIGNIFICATION ET LIMITES DES MOYENS DIAGNOSTIQUES

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MODALITES DES TRAITEMENTS LOCAUX ET GENERAUX, MEDICAMENTEUX OU NON ?

QUESTION 5

QUELLES SONT LES PERSPECTIVES POUR LE DIAGNOSTIC, LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DE L'INFECTION A HSV ?

Les herpès simplex virus (HSV) sont des virus à ADN appartenant à la famille des *herpesviridae*. L'espèce humaine en est le seul réservoir ; la transmission est interhumaine. Il en existe 2 types : HSV1 et HSV2. La notion qu'HSV1 est exclusivement responsable des infections herpétiques de la partie supérieure du corps (oro-faciale en particulier) et HSV2 de la partie inférieure du corps n'est plus vraie : HSV1 et HSV2 peuvent infecter toute région cutané-muqueuse. L'épidémiologie des infections à HSV1 se modifie car elles surviennent plus tardivement et concernent de plus en plus souvent la région génitale.

Ces infections sont fréquentes et le plus souvent bénignes. Certaines formes sont particulièrement graves par leurs complications (méningo-encéphalite et atteintes systémiques, syndrome de Kaposi-Juliusberg, érythème polymorphe) ou sur certains terrains (nouveau-né, femme enceinte, immunodéprimé). Leurs récurrences ont un retentissement sur la qualité de vie, particulièrement en région génitale.

Définitions

Primo-infection herpétique : premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le virus HSV1 ou HSV2.

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

Récurrence : expression **clinique** d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral.

Excrétion virale asymptomatique : détection d'HSV1 ou HSV2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin.

Réactivations : périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence survenant soit sous la forme de récurrence clinique, soit sous la forme d'excrétion virale asymptomatique.

Toutes les recommandations sont issues d'un consensus au sein du jury. Les niveaux et les grades des recommandations sont ceux préconisés par l'ANAES (*annexe 1*).

QUESTION 1. Quelle est l'histoire naturelle de l'infection à HSV ?

1. Modes de transmission de HSV

1.1. Histoire naturelle des infections à HSV

La primo-infection herpétique oro-faciale ou génitale débute par une infection des cellules épithéliales muqueuses ou cutanées, favorisée par des altérations du revêtement épithélial. La réplication virale entraîne une lyse des cellules épithéliales et l'infection des cellules nerveuses sensibles innervant le territoire cutané. 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 lors d'une primo-infection. La primo-infection et l'infection initiale non primaire génitale sont plus souvent asymptomatiques que symptomatiques. Ces données sont moins établies pour l'herpès oro-facial. La primo-infection génère une réaction immunitaire. Toutefois le virus n'est pas éradiqué et persiste toute la vie dans les noyaux de cellules des ganglions sensitifs. Cette infection latente peut évoluer périodiquement vers une réactivation. Les nouveaux virions cheminent le long des axones et infectent les cellules cutané-muqueuses du territoire sensitif

correspondant. Les symptômes des récurrences sont moins importants que ceux de la primo-infection. La fréquence des récurrences diminue avec l'âge. Lors des réactivations, l'excrétion virale cutanéomuqueuse est moins importante (quantité de virus produit) et moins longue (durée de l'excrétion : entre 2 et 7 jours) que lors de la primo-infection. Les mécanismes cellulaires viraux et immunologiques de l'alternance latence-réactivation ne sont pas totalement élucidés. La fréquence des réactivations varie en fonction du site de l'infection, du type viral et du terrain. 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 co-infection HSV1 et HSV2 dans un même territoire est rare. Certains facteurs déclenchants des réactivations sont connus : ils sont détaillés dans la question 2.

Beaucoup de données épidémiologiques dépendent des populations étudiées et reposent sur des enquêtes sérologiques dont les techniques ont pu varier au cours du temps. Il en est de même pour les études utilisant la mise en évidence directe du virus.

1.2. Épidémiologie de l'infection à HSV1

Transmission et excrétion virale

HSV1 se transmet par contact direct avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique. L'excrétion virale asymptomatique existe aussi dans la salive. Le taux de virus excrété est plus élevé dans les premières heures de formation des vésicules et décroît ensuite. Au décours d'une primo-infection orale, la durée de l'excrétion est en moyenne de 8 jours mais peut atteindre 20 jours. Les pratiques sexuelles oro-génitales favorisent l'infection génitale à HSV1. Les sports de contact (lutte, rugby) sont des circonstances rares de contamination.

Épidémiologie

La primo-infection à HSV1 est souvent non reconnue. La séroprévalence HSV1 augmente avec l'âge et un statut socio-économique bas. Jusqu'à ces dernières années, la primo-infection à HSV1 survenait dans l'enfance. Cela reste vrai dans les pays en voie de développement. Dans les pays développés, la séroprévalence HSV1 est maintenant de moins de 20 % à 5 ans et de 40 à 60 % entre 20 et 40 ans. La primo-infection survient donc plus souvent dans une population d'adultes jeunes. Elle est favorisée par les pratiques sexuelles oro-génitales en cas d'atteinte oro-faciale d'un partenaire. HSV1 est responsable de la majorité des infections oro-faciales. On assiste ces dernières années à une augmentation significative des herpès génitaux liés à HSV1 (15 à 40 % selon les études), particulièrement chez les femmes. 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. La fréquence des récurrences génitales à HSV1 est moindre qu'avec HSV2.

Prévention

En période de récurrence oro-faciale, il faut conseiller de s'abstenir de contacts cutanés directs (baisers, etc.), en particulier avec des sujets à risque (nouveau-né, femme enceinte, sujet atteint de dermatite atopique, immunodéprimé). Ces mesures doivent être scrupuleusement respectées par le personnel soignant. Les couples dont l'un des partenaires présente des récurrences herpétiques oro-faciales doivent être informés que les pratiques sexuelles

oro-génitales exposent à l'herpès génital. L'abstention de ces pratiques peut être recommandée pendant les épisodes de récurrences oro-faciales symptomatiques. Elle ne met cependant pas à l'abri d'une contamination lors d'épisodes d'excrétion virale asymptomatique.

1.3. Épidémiologie de l'infection à HSV2

HSV2 est l'agent le plus fréquemment en cause dans l'herpès génital. Dans la population générale, 60 à 80 % des herpès génitaux (récurrences + primo-infections) sont imputables à HSV2.

Transmission et excrétion virale

HSV2 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. En cas de primo-infection génitale, 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.

Épidémiologie

La séroprévalence HSV2 varie considérablement entre pays développés et pays en voie de développement mais également entre les différents pays industrialisés. En France, dans une population de femmes de plus de 35 ans et d'hommes de plus de 45 ans, la séroprévalence est de 17 % et elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme. Une étude américaine a montré une augmentation de 30 % de la séroprévalence en 15 ans. De telles études n'existent pas en France. 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. 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. Les récurrences sont plus fréquentes dans les 18 mois suivant la primo-infection, après une primo-infection cliniquement grave ou survenue à un âge précoce. Leur fréquence est variable d'un individu à l'autre. Le nombre moyen de récurrences dans l'année qui suit une primo-infection à HSV2 est de 4. Certains malades n'ont jamais de récurrence ; 20 % ont plus de 10 récurrences par an (données des USA). La fréquence des récurrences est plus élevée en cas d'herpès génital à HSV2 qu'à HSV1. Les symptômes sont moins sévères que ceux de la primo-infection. L'infection oro-faciale à HSV2 semble rare. Il n'y a pas de données sur sa fréquence actuelle.

2. Conséquences de l'herpès sur les autres maladies sexuellement transmissibles

L'infection à HSV2 constitue un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. L'acquisition du VIH chez les personnes infectées par HSV2 est facilitée par la rupture de la barrière épithéliale en cas d'ulcérations génitales et la présence de cellules cibles pour le VIH au niveau de la lésion herpétique. L'infection par HSV2 facilite la transmission du VIH d'un sujet infecté par HSV2 à un partenaire VIH négatif. Cette transmission du VIH est favorisée par les récurrences. Une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour herpès génital. HSV2 ne favorise pas la transmission ni l'acquisition des autres MST (gonocoque, *chlamydiae* et syphilis). En revanche des antécédents de MST sont fréquemment retrouvés chez les patients infectés par HSV2, témoignant d'un comportement à risque. L'HSV2 à lui seul n'est pas un facteur de risque du cancer du col utérin.

3. Excrétion virale asymptomatique

L'excrétion virale asymptomatique *stricto sensu* est définie comme la détection d'HSV1 ou d'HSV2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin. Toutefois, certaines études ont inclus dans cette définition la présence de signes fonctionnels. L'excrétion virale asymptomatique est intermittente. Elle constitue un mode de transmission 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 % des jours et représente un tiers des jours d'excrétion virale. Sa fréquence est très variable d'un individu à l'autre. L'excrétion virale dure 1 à 2 jours. Elle survient chez 50 à 70 % des femmes porteuses d'HSV2. Elle est plus fréquente pour HSV2 que pour HSV1, dans l'année qui suit la primo-infection, chez les femmes qui ont plus de 12 récurrences par an, et dans les 7 jours précédant et suivant une récurrence. De telles études n'existent pas en France. Il y a moins de données chez l'homme. En cas d'infection par le VIH, les périodes d'excrétion virale asymptomatique sont 2 à 3 fois plus fréquentes. L'excrétion virale asymptomatique existe au cours de la grossesse et à l'accouchement. Le risque de contamination du nouveau-né est faible du fait d'une excrétion virale peu importante. Néanmoins, ce mode de transmission explique que 2/3 des cas d'herpès néonatal surviennent en dehors de tout antécédent d'herpès maternel connu. Sur les muqueuses buccales l'excrétion virale asymptomatique survient pendant 2 à 9 % des jours. Certains facteurs la favorisent : affection rhino-pharyngée, lésion buccale, acte de chirurgie buccale, etc.

Les périodes d'excrétion virale « asymptomatique » sont en fait plus souvent méconnues par le patient que réellement asymptomatiques. Une étude a montré qu'une information précise sur l'herpès génital permet à plus de 60 % des patients d'identifier ces épisodes.

4. Couples sérodifférents

Un couple sérodifférent (ou sérodiscordant) est un couple dont un membre est séropositif et l'autre séronégatif pour un type donné d'HSV. Ce type de situation expose au risque de primo-infection ou d'infection initiale non primaire génitale. Cette situation a été particulièrement étudiée dans les couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative pour HSV2. Dix pour cent des couples sont sérodifférents. L'acquisition de l'infection par le partenaire séronégatif est de 8 à 12 % par an. Elle est plus fréquente dans le sens homme-femme. Actuellement, les études de ces couples ont seulement un intérêt épidémiologique. En pratique, la sérologie herpétique non spécifique de type n'a pas d'intérêt pour identifier ces couples (consensus professionnel fort).

5. Transmission mère-enfant

L'herpès néonatal est rare mais grave, car il expose le nouveau-né à un risque de mortalité et de séquelles neuro-sensorielles élevé. Sa fréquence est variable d'un pays à l'autre, estimée entre 6 et 20 cas pour 100 000 naissances par an aux USA et au moins à 3 pour 100 000 en France (soit environ 20 cas par an). L'infection néonatale est due à HSV2 dans environ 2/3 des cas. Bien que de plus en plus d'infections génitales à HSV1 soient rapportées actuellement, il n'y a pas de données sur l'augmentation parallèle des cas d'infection néonatale à HSV1. La prématurité augmente le risque de contamination fœtale et néonatale.

Le nouveau-né peut se contaminer de trois façons :

- *in utero*, par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo-infection avec virémie maternelle, ou plus rarement par voie transmembranaire. Elle est à l'origine d'une mort fœtale

ou d'une fœtopathie grave mais exceptionnelle. L'infection congénitale secondaire à une récurrence maternelle est beaucoup plus rare ;

- **à l'accouchement**, lors du passage dans la filière génitale, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles, chez une femme déjà infectée par le virus herpès. C'est le cas le plus fréquent. Ce risque augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures et de monitoring fœtal par électrodes de scalp. C'est en cas de primo-infection maternelle dans le mois précédant l'accouchement que le risque de transmission au fœtus est très élevé. En effet, la charge virale excrétée est élevée et prolongée et aucun anticorps protecteur neutralisant n'est transmis à l'enfant. Cette situation est exceptionnelle. En cas d'infection initiale génitale non primaire le risque de contamination du fœtus est légèrement moins élevé. En cas de récurrence maternelle dans la semaine précédant l'accouchement, le risque de contamination fœtale est beaucoup plus faible, car l'excrétion virale est moindre, plus brève et concerne rarement l'endocol ; de plus, des anticorps anti-HSV sont transmis au fœtus. Le plus souvent (2/3 des cas) l'herpès néonatal survient en dehors de tout antécédent d'herpès maternel : une excrétion virale asymptomatique en est le mécanisme supposé. La prévention de l'herpès génital est essentielle pendant la grossesse, tout particulièrement pendant le dernier trimestre ;

- **pendant la période postnatale** : la transmission virale peut se faire par la mère excrétant 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.

6. Transmission indirecte

HSV est fragile et ne persiste que peu de temps dans le milieu extérieur. Son pouvoir infectieux dans des conditions expérimentales est court (1 à 2 heures sur la plupart des supports, 72 heures sur des compresses humides). En pratique clinique, les cas de transmission nosocomiale indirecte sont exceptionnels par matériel médical mal désinfecté. Malgré l'absence d'étude significative, on recommande de ne pas partager le linge de toilette en cas de lésion herpétique évolutive.

Question 2. Quelles sont les particularités cliniques et évolutives de certaines localisations ?

1. Herpès oro-facial

1.1. Primo-infection

La primo-infection survient dans la majorité des cas dans l'enfance. Elle survient 5 jours en moyenne après le contact avec des lésions ou des sécrétions contaminantes. Lorsqu'elle est symptomatique, la primo-infection herpétique oro-faciale typique est une gingivostomatite aiguë fébrile. La fréquence et la sévérité des formes symptomatiques sont variables selon les études. La durée moyenne des signes fonctionnels (douleurs, gêne à l'alimentation) est de 7 jours, celle des lésions de 10 jours. Les difficultés d'alimentation et la dysphagie exposent à la déshydratation, principale complication. En dehors de la gingivostomatite typique de l'enfant, il existe des formes atypiques par leur siège (pharyngite, laryngite, rhinite), leur présentation clinique (ulcérations), leur survenue à l'âge adulte ou leur association à des

atteintes viscérales (méningite, encéphalite, hépatite). Aucune étude n'établit la fréquence de ces formes atypiques, probablement sous-estimée.

1.2. Récurrences

De multiples facteurs déclenchants de récurrence sont rapportés : fièvre, exposition aux ultraviolets, menstruation, infection aiguë fébrile, fatigue, stress, lésions tissulaires oro-faciales (dermabrasion, certains traitements par lasers, chirurgie buccale, chirurgie du ganglion de Gasser), injection périodurale de morphine. La fréquence des récurrences est variable d'un sujet à l'autre et tend à diminuer avec le temps. En moyenne, les signes fonctionnels (douleur) durent 3 jours, les lésions 8 jours. L'herpès oro-facial récurrent siège avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre. D'autres localisations sont décrites : vestibule narinaire, menton, joue. Il existe des formes atypiques : gingivostomatite diffuse, ulcération orale unique, glossite. Les répercussions des récurrences oro-faciales sur la qualité de vie sont mal connues.

2. Herpès cutané localisé

Les lésions d'herpès peuvent atteindre tous les sites cutanés, principalement les fesses, l'aire sus-pubienne et les cuisses. Elles peuvent témoigner d'une primo-infection ou d'une récurrence isolée. Une localisation particulière est celle de l'herpès de la main, terme à préférer à celui de « panaris herpétique », car les régions périunguëales ne sont pas les seuls sites infectés (pulpe, paume, poignet). Méconnue, cette localisation expose à des interventions chirurgicales inutiles. 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, etc.) permet la prévention de cette transmission.

3. Herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (*herpes 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'infection est facilitée par des abrasions cutanées. L'importance des signes généraux (fièvre élevée, perte de poids) au cours ce type d'herpès a été soulignée.

4. Infection herpétique d'une dermatose préexistante (syndrome de Kaposi-Juliusberg)

L'infection herpétique de la dermatite atopique (désignée par le terme d'*eczema herpeticum* dans la littérature anglo-saxonne) est la moins rare. D'autres affections dermatologiques (pemphigus, autres dermatoses principalement bulleuses, vésiculeuses ou érosives, brûlures, etc.) peuvent rarement se compliquer d'une infection herpétique diffuse. Ce diagnostic doit être envisagé systématiquement devant l'aggravation, la rechute ou la résistance au traitement de toute dermatose de ce type. L'infection herpétique peut aussi compliquer certains actes thérapeutiques ayant pour conséquence une abrasion cutanée (dermabrasions, certains lasers, etc.).

5. Érythème polymorphe

L'herpès est la première cause d'érythème polymorphe récurrent. La poussée d'érythème polymorphe peut survenir après, en même temps ou en l'absence de poussée clinique d'herpès cutané-muqueux. Certaines formes sont sévères (bulles, atteinte muqueuse, signes généraux importants).

6. Herpès génital

6.1. Primo-infection

Elle peut être due à HSV1 ou HSV2. La fréquence des formes symptomatiques varie entre 20 et 60 % selon les études. L'incubation est de 5 à 7 jours. L'intensité des signes cliniques est variable : tous les intermédiaires sont possibles entre l'absence de lésions, des lésions minimales et la primo-infection sévère. La primo-infection chez la femme est souvent plus sévère que chez l'homme. La forme sévère de la femme est une vulvo-vaginite érosive aiguë fébrile associée ou non à une cervicite ; l'œdème vulvaire est important. L'anus, plus rarement les fesses peuvent être atteints, isolément ou en association avec la vulvo-vaginite. La présence d'adénopathies inguinales est constante. Chez l'homme, le pénis, le gland, l'urètre, plus rarement l'anus, le périnée, les fesses peuvent être atteints. Un écoulement urétral est possible. Une atteinte anale isolée ou une ano-rectite érosive aiguë sont possibles dans les deux sexes. Des douleurs ou des paresthésies peuvent précéder l'apparition des lésions. Des signes généraux (fièvre, myalgie, etc.), plus fréquents chez la femme, sont rapportés dans 30 à 70 % des cas. Dans 3 à 5 % des cas, il existe un syndrome méningé. Des lésions à distance sont possibles dans 10 à 25 % des cas : membres inférieurs, fesses, doigts (par auto-inoculation), bouche (primo-infection bipolaire). Des complications transitoires sont possibles : rétention d'urine (plus souvent chez la femme et en cas d'ano-rectite herpétique), paresthésies en selle et des membres inférieurs (syndrome de la queue de cheval). En l'absence de traitement, la durée moyenne des signes fonctionnels et des lésions cliniques est de 10 à 20 jours. En fait, la primo-infection herpétique génitale est souvent asymptomatique ou s'accompagne de lésions minimales ou modérées d'herpès typique ou atypique (irritation, ulcération chronique, fissures). En cas d'infection génitale initiale non primaire, les signes cliniques seraient moins intenses et les formes asymptomatiques plus fréquentes, mais ces données ne sont pas établies.

6.2. Récurrences

Aux facteurs déclenchants classiques (cf. *supra*) s'ajoutent les rapports sexuels. Le nombre, l'intensité et la localisation des récurrences sont variables d'un sujet à l'autre. La fréquence des récurrences diminue avec le temps chez la plupart des patients. La(les) lésion(s) herpétique(s) est(sont) localisée(s) sur les organes génitaux, la région anale ou les fesses. Non traitée(s), la durée des symptômes (douleur, brûlures, prurit) est de 2 à 5 jours, le temps de cicatrisation de 5 à 10 jours. L'herpès génital est actuellement la première cause d'ulcération génitale dans les pays développés. Le retentissement sur la qualité de vie de l'herpès génital récurrent a été montré par plusieurs études.

7. Herpès néonatal

L'herpès néonatal se présente sous trois formes principales : cutanéomuqueuse, neurologique et systémique. La mortalité est nulle dans les formes cutanéomuqueuses strictes, de 15 % dans les formes neurologiques et de 40 à 70 % dans les formes systémiques. Le nouveau-né est asymptomatique à la naissance. La forme cutanéomuqueuse (30 à 40 % des cas) apparaît vers le 6^e jour et se manifeste par des lésions uniquement cutanées ou muqueuses et oculaires. Dans la forme neurologique (30 à 40 %), l'atteinte du système nerveux central apparaît entre le 9^e et le 12^e jour de vie. C'est une méningo-encéphalite associant des troubles du comportement ou de la conscience à des convulsions. La forme systémique (20 à 60 %) apparaît vers le 5 - 6^e jour de vie et associe une atteinte hépatique, une pneumopathie et une détérioration neurologique. Des lésions cutanées ou muqueuses d'herpès sont inconstantes

dans les formes systémiques ou neurologiques. D'exceptionnelles formes congénitales ont été rapportées, conséquence d'une contamination *in utero*.

8. Particularités de l'infection herpétique chez la femme enceinte

La plupart des manifestations cliniques des primo-infections ou des récurrences herpétiques sont similaires chez la femme enceinte ou non. L'hépatite herpétique, exceptionnelle, est une particularité de la grossesse. Elle survient principalement lors d'une primo-infection herpétique du troisième trimestre de grossesse. Le tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë fébrile anictérique, sans signe de pré-éclampsie. Les lésions cutanéomuqueuses sont inconstantes. Le diagnostic et le traitement sont urgents en raison de la gravité du pronostic maternel et fœtal.

Question 3. Signification et limites des moyens diagnostiques

Différentes techniques peuvent être mises en œuvre au laboratoire pour le diagnostic de l'herpès cutanéomuqueux :

- diagnostic direct : culture, recherche d'antigènes, détection du génome par PCR ;
- diagnostic indirect : sérologies.

1. Diagnostic direct

1.1. Techniques de prélèvement

Quelle que soit la technique mise en œuvre, sa sensibilité décroît avec l'ancienneté des lésions : le prélèvement doit être le plus précoce possible (niveau de preuve 1). Une étude indique ainsi que le virus est isolé dans 70 %, 67 %, 32 % et 17 % des cas, selon qu'il s'agit de vésicules, vésicules à contenu trouble, ulcérations et croûtes. Le prélèvement est réalisé par le praticien ou le biologiste. La technique du prélèvement et sa conservation conditionnent la qualité des résultats. Le toit des vésicules doit être percé et le liquide des vésicules récupéré à l'aide d'un écouvillon. Le plancher des vésicules ou des ulcérations doit être gratté de façon appuyée, mais sans faire saigner, à l'aide d'un autre écouvillon ou d'un vaccinostyle. Le matériel recueilli est immédiatement plongé dans un milieu de transport (liquide ou solide, selon les indications du biologiste) pour éviter la dessiccation du prélèvement. Une partie ou un autre prélèvement peut être étalée sur lame (pour réalisation d'une immunofluorescence directe par exemple). Le prélèvement est acheminé rapidement au laboratoire, avant 4 heures idéalement. Dans le cas où le transport serait différé, le prélèvement doit être conservé à + 4 °C ou à - 80 °C si le délai est supérieur à 36 heures¹. La congélation à - 20 °C est à proscrire. À partir de ces prélèvements, la détection d'antigènes, la culture virale, voire la détection du génome viral par PCR peuvent être réalisées.

1.2. Culture virale

La culture virale est la méthode de référence, mais elle impose que les conditions de prélèvement et de transport préservent l'infectiosité du virus. Les modifications cellulaires induites par la multiplication du virus (effet cytopathique) sont observées le plus souvent

¹ Société Française de Microbiologie. REVIR, référentiel en virologie médicale. 2M2 Ed, Montmorency, 2000.

en 24 à 48 heures, mais un résultat négatif ne peut être rendu avant 5 jours. La sensibilité de la culture varie entre 60 et 100 % comparée à la PCR, avec une spécificité supérieure à 95 %.

Avantages : c'est la seule technique permettant de montrer le caractère infectieux du virus (niveau de preuve 1). Une culture positive permet le typage par immunomarquage.

Inconvénients : tous les laboratoires de biologie ne sont pas équipés pour la culture cellulaire. Le délai d'obtention des résultats est long. Le respect de bonnes conditions de transport et de conservation est une contrainte déterminante pour la qualité du résultat.

1.3. Recherche d'antigènes

La recherche d'antigènes peut se faire soit par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux commercialisés, soit par ELISA à l'aide de trousse standardisées.

Immunofluorescence : elle met en évidence des antigènes intracellulaires dans les cellules fixées sur lame. Elle nécessite une lecture au microscope à fluorescence. Le délai de réalisation est de 1 à 2 heures. Comparée à la culture, sa sensibilité est de 74 à 100 %. Elle n'est interprétable que si le prélèvement contient au moins 20 cellules. Sa spécificité est de 95 %.

Avantages : la technique est rapide et simple. Elle permet le typage.

Inconvénients : la lecture est subjective et nécessite un observateur averti.

Méthode ELISA : elle a pour principe une immunocapture de l'antigène sur un support puis une révélation par un 2^e anticorps marqué par une enzyme. La sensibilité est de 70 à 90 % et la spécificité de 84 à 95 %. Cette technique n'est pas adaptée à la détection de l'excrétion virale asymptomatique.

Avantages : la technique est rapide (délai maximum de 5 heures) et automatisée (lecture automatique des densités optiques).

Inconvénients : il n'existe aucun contrôle de la qualité du prélèvement. Les trousse ne disposant pas d'un test de confirmation peuvent donner lieu à des faux positifs.

1.4. Détection du génome par PCR

Elle comporte 3 étapes : extraction de l'ADN, amplification et révélation des produits amplifiés. La qualité des résultats est conditionnée par les choix techniques à chacune de ces étapes. Le délai d'obtention des résultats est actuellement d'au moins 24 heures et variable selon les techniques. Il n'existe pas à l'heure actuelle de trousse commercialisée permettant d'effectuer de façon standardisée l'ensemble des étapes du diagnostic moléculaire qualitatif ou quantitatif de l'herpès cutané-muqueux.

Les parties du génome le plus souvent amplifiées sont les gènes codant l'ADN polymérase et la glycoprotéine B. Les stratégies d'amplification sont multiples :

- PCR qualitatives simples ou multiplex, associées à plusieurs méthodes de révélation ;
- PCR quantitatives : compétitive ou en temps réel. La PCR en temps réel utilise une sonde marquée qui émet une fluorescence proportionnelle à la quantité d'ADN synthétisé pendant l'amplification.

Avantages : la PCR est la technique la plus sensible. Les conditions de transport et de conservation influencent moins la qualité du résultat que pour la culture et la détection d'antigènes. Le prélèvement peut être congelé à -20°C .

Inconvénients : le risque de contamination, à l'origine de faux positifs, n'est écarté par aucune technique actuelle (niveau de preuve 1). La présence d'inhibiteurs, conduisant à des faux négatifs, doit être détectée par utilisation d'un témoin d'inhibition (non standardisé). Elle rend le résultat ininterprétable. Le coût de l'examen en réactifs et en équipement est élevé. L'examen est hors nomenclature.

1.5. Cytodiagnostic de Tzanck

Cette technique ancienne est une coloration de cellules fixées sur lame, permettant une analyse de la morphologie cellulaire. Sa sensibilité par rapport à la PCR est de 60 %. Aucune publication récente n'a évalué sa sensibilité par rapport à la culture. Son intérêt est limité lorsque les techniques virologiques de diagnostic sont disponibles.

Avantages : coût faible, technique simple et rapide (comme l'immunofluorescence), permet d'éliminer rapidement certains diagnostics différentiels (maladies bulleuses, etc.).

Inconvénients : l'aspect des cellules ne permet pas de différencier les infections par herpès simplex et varicelle-zona. La lecture est subjective et nécessite un observateur expérimenté.

2. Sérologies

Les anticorps apparaissent après les signes cliniques, dans un délai de 5 à 10 jours pour les IgM et 1 à 2 semaines pour les IgG. 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. Les IgG vont persister durant toute la vie alors que les IgM vont disparaître en quelques semaines. La réactivation peut s'accompagner de façon très inconstante d'une réapparition des IgM. La sérologie n'est pas indiquée pour diagnostiquer un herpès cutanéomuqueux.

2.1. Les sérologies non spécifiques de type

Différentes techniques sont employées et des trousse commercialisées sont disponibles. Les techniques ELISA permettent de détecter les anticorps de type IgG et/ou IgM. Seule la sérologie non spécifique de type est actuellement inscrite à la nomenclature.

Avantages : les techniques ELISA sont sensibles, quantitatives et automatisables.

Inconvénients : l'analyse de deux sérums consécutifs est indispensable pour contribuer au diagnostic d'une primo-infection en cours. Le diagnostic de récurrence ne peut pas reposer sur cette technique en raison de la persistance des anticorps la vie durant.

2.2. Les sérologies spécifiques de type

Le *western blot* est encore la référence mais cette technique est actuellement abandonnée car difficile à réaliser, non reproductible et donnant lieu à des réactions croisées. Des trousse utilisant la glycoprotéine G comme antigène spécifique de type ont été récemment commercialisées. Leurs sensibilité et spécificité varient selon les trousse.

Avantages : les trousse sont de maniement facile.

Inconvénients : le délai d'apparition des anticorps spécifiques de type est encore mal évalué. L'intérêt en pratique clinique de la sérologie spécifique de type n'est pas connu.

3. Coût des analyses (nomenclature 2001)

Diagnostic direct :

- Culture et identification B150
- Recherche directe par immunofluorescence B40
- Recherche directe par ELISA B70

Diagnostic indirect :

- IgG anti-HSV1 et 2 B70 (B105 pour examen itératif)
- IgM anti-HSV1 et 2 B70 (B105 pour examen titratif)

4. Situations cliniques

4.1. Herpès oro-facial

Signification et limites du diagnostic clinique : le diagnostic d'herpès oro-facial est affirmé cliniquement quand les lésions élémentaires (vésicules, récurrence au même site) et leur localisation sont typiques (consensus professionnel fort). Aucune étude récente n'a évalué la sensibilité et la spécificité des signes cliniques par rapport à la culture.

Signification et limites des examens virologiques : le diagnostic virologique direct par culture et/ou recherche d'antigènes est recommandé uniquement lorsque les lésions ne présentent pas de caractère typique ou devant des complications (consensus professionnel fort). L'intérêt de la PCR n'est pas évalué. La sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique (consensus professionnel fort).

4.2. Herpès génital en dehors de la grossesse

Signification et limites du diagnostic clinique : la présence de vésicules en bouquet ou d'érosions polycycliques récentes et groupées, accompagnées ou non de signes généraux, est suffisamment évocatrice pour affirmer le diagnostic d'infection herpétique. La spécificité est d'au moins 80 %. Dans les formes moins typiques (aspect des lésions, localisation, surinfection), l'examen clinique est moins spécifique et d'autres diagnostics doivent être évoqués (syphilis, chancre mou, etc. en cas d'ulcération). Le caractère récurrent de lésions dans la même zone est un argument en faveur du diagnostic d'herpès. Il est souhaitable de prouver l'infection herpétique une fois, par culture ou détection d'antigènes viraux, en particulier chez la femme en âge de procréer.

Signification et limites des examens virologiques : le diagnostic est fait par culture et/ou recherche d'antigènes. La place de la PCR dans ce contexte n'est pas définie à ce jour. La sérologie n'a aucun intérêt pour le diagnostic d'un herpès génital en dehors de la grossesse. La sérologie spécifique de type n'a d'utilité que dans le cadre d'études épidémiologiques.

4.3. Herpès chez la femme enceinte

Signification et limites du diagnostic clinique : l'interrogatoire doit systématiquement rechercher les antécédents de lésions génitales évocatrices d'herpès chez la femme et son

partenaire. La réalisation d'une sérologie systématique chez la femme enceinte et son conjoint n'a pas d'intérêt démontré à ce jour et n'est pas recommandée actuellement (consensus fort au sein du jury). Les signes cliniques chez la femme enceinte n'ont pas de particularité et doivent être recherchés 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 (consensus fort au sein du jury).

Signification et limites des examens virologiques

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 dans ce contexte. Il est tout particulièrement important de faire la preuve d'une primo-infection dans le mois précédant l'accouchement en raison du risque élevé de transmission mère-enfant de 40 à 70 % (niveau de preuve 1). Le risque est similaire dans le cas d'une infection initiale non primaire (environ 50 %). Les sérums prélevés pendant la grossesse et conservés de façon réglementaire peuvent s'avérer utiles pour démontrer une séroconversion ou l'apparition d'anticorps spécifiques de type. Au cours des récurrences, la sérologie est inutile.

À l'entrée en travail : si la femme a 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. Les résultats apportent une aide à la décision de la voie d'accouchement et de la prise en charge du nouveau-né s'ils sont obtenus dans des délais suffisamment courts (consensus professionnel fort). Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé (recommandation de la conférence de consensus herpès de 1993). L'intérêt de la recherche d'une excrétion asymptomatique par PCR chez ces femmes reste à évaluer.

4.4. Herpès chez le nouveau-né

Si la mère présente des lésions évocatrices d'herpès lors du travail : des prélèvements oculaires et pharyngé sont réalisés chez le nouveau-né pour détection d'antigènes et/ou culture, à 48 ou 72 heures de vie. Les cultures réalisées à la naissance sont le plus souvent négatives et ne permettent pas pour autant d'éliminer le diagnostic.

Si la mère ne présente aucune lésion au moment du travail, mais a des antécédents d'herpès : il est souhaitable d'effectuer les mêmes prélèvements.

Si le nouveau-né est suspect d'herpès néonatal : 1) toute lésion cutanéomuqueuse est prélevée pour culture ; 2) le LCR et le sérum sont testés par PCR (plus sensible que la culture dans ces indications) ; 3) le dosage de l'interféron alpha après culture cellulaire dans le LCR et le sérum aide au diagnostic d'infection virale, mais n'est pas spécifique de l'herpès. La sérologie n'est d'aucune utilité pour le diagnostic de la maladie chez le nouveau-né. Les anticorps de type IgG présents chez le nouveau-né lui ont été transmis par sa mère. Par ailleurs l'absence d'anticorps chez le nouveau-né ne permet pas d'éliminer l'infection. La sérologie n'est d'aucune utilité pour le diagnostic chez le nouveau-né.

Question 4. Quelles sont les modalités des traitements locaux et généraux, médicamenteux ou non ?

1. Herpès oro-facial

1.1. Primo-infection (gingivostomatite herpétique)

La gingivostomatite herpétique est l'expression clinique habituelle de la primo-infection herpétique oro-faciale. Elle concerne particulièrement les enfants.

Traitement par voie générale : le traitement antiviral doit être entrepris dès que le diagnostic clinique est évoqué. L'aciclovir, seul antiviral évalué dans cette indication, a fait la preuve de son efficacité (grade A). La voie orale est utilisée chaque fois que cela est possible. La posologie recommandée par voie orale est : 200 mg x 5 par jour. Chez l'enfant de moins de 6 ans, seule la suspension buvable est à utiliser. La posologie est identique à celle de l'adulte chez l'enfant de plus de 2 ans. La voie intraveineuse (IV) est utilisée chaque fois que l'intensité des lésions rend la voie orale impossible (5 mg/kg x 3 par jour). Chez l'enfant de plus de 3 mois la posologie peut être ajustée en fonction de la surface corporelle (250 mg/m² toutes les 8 heures). La durée du traitement recommandée est de 5 à 10 jours, cependant la durée optimale reste à déterminer. Ce traitement doit être accompagné de mesures de réhydratation.

Traitements locaux : l'adjonction d'un traitement local (aciclovir ou autre) n'a pas d'intérêt. Selon l'intensité de la douleur, les anesthésiques locaux (lidocaïne visqueuse) peuvent être utilisés en tenant compte des risques de fausses routes.

1.2. Récurrence

Traitement curatif

Traitement par voie générale : seul l'aciclovir a été évalué dans cette indication ; les résultats cliniques ne sont pas concluants. Quelle que soit la posologie utilisée (200 mg x 5 par jour ou 400 mg x 5 par jour, cette dernière posologie n'étant pas précisée dans l'AMM) pendant 5 jours, la durée de la douleur et le délai de guérison n'ont pas été modifiés. Seule la durée de l'excrétion virale est diminuée, sans traduction clinique. Les autres antiviraux ne font pas l'objet de résultats publiés. Aucune recommandation appuyée sur un niveau de preuve suffisant ne peut être formulée en ce qui concerne la prescription de l'aciclovir, du famciclovir ou du valaciclovir.

Traitements locaux : parmi les produits spécifiques disponibles, aucun traitement, par antiviraux (aciclovir, penciclovir, vidarabine, ibacitabine) ou non (bleu de trypan-amyléine-dioxyde de titane), n'a fait l'objet d'essai clinique permettant de recommander son utilisation. Les données cliniques concernant l'aciclovir topique ne sont pas concluantes. La durée de la douleur et le délai de cicatrisation ne sont pas modifiés quels que soient la précocité d'introduction du traitement (y compris en cas d'auto-initiation du traitement), la concentration en produit actif, la galénique et l'excipient. Dans l'état actuel des connaissances, l'intérêt de l'utilisation des antiseptiques locaux reste discuté (niveau de preuve insuffisant). Les topiques contenant des corticoïdes ne sont pas indiqués. En cas de manifestations hyperalgiques, les anesthésiques locaux à base de lidocaïne peuvent avoir un

intérêt, malgré des réactions de sensibilisation possibles (consensus professionnel fort). L'intérêt des traitements locaux par la chaleur, le laser ou par irradiation reste à démontrer.

Traitement préventif des récurrences

a) Herpès labial non induit par le soleil

Traitement par voie générale : l'aciclovir (400 mg x 2 par jour) est le seul antiviral évalué dans cette indication. Le rapport bénéfice/coût est modeste. Cependant, chez des sujets présentant 6 récurrences ou plus par an, des essais cliniques ont montré un bénéfice sur le délai de survenue et le nombre de récurrences. Ainsi son utilisation peut être envisagée lorsque les récurrences sont fréquentes (≥ 6 par an) et le retentissement socioprofessionnel important. L'effet n'est que suspensif et la durée du traitement est indéterminée. Une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois. Les autres médicaments tels que le lévamisole ou la lysine n'ont pas d'efficacité démontrée. En ce qui concerne la thymopentine, qui pourrait avoir une efficacité dans la prévention, ses modalités d'administration (injections par voie sous-cutanée x 3 par semaine) sont inadaptées pour le traitement préventif d'une maladie bénigne.

Traitements locaux : l'aciclovir n'a pas fait la preuve de son efficacité. L'irradiation par laser de basse intensité pourrait avoir un intérêt chez des patients présentant des récurrences fréquentes, mais il reste à confirmer.

Autres mesures : à côté des traitements médicamenteux, la prise en charge impose : 1) d'informer le malade sur l'histoire naturelle de l'infection HSV ; 2) d'évaluer les facteurs ou circonstances déclenchants ; 3) d'assurer si nécessaire une prise en charge psychologique ; 4) de prendre en charge si nécessaire la douleur.

b) Herpès labial solaire

Traitement par voie générale : bien que les médicaments antiviraux soient régulièrement utilisés pour la prévention de l'herpès solaire, les résultats actuellement disponibles sont décevants. Il n'y a pas d'AMM dans cette indication.

Traitements locaux : bien que l'intérêt des photoprotecteurs ne soit pas démontré (études anciennes utilisant des photoprotecteurs peu puissants), il semble raisonnable de conseiller leur utilisation. Il en est de même pour toutes les mesures de protection solaire. Les traitements locaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité clinique.

2. Herpès génital

2.1. Primo-infection et infection initiale non primaire

Au cours d'une infection initiale non primaire d'évolution spontanée, la durée moyenne est de 5 à 10 jours pour la douleur, de 12 à 20 jours pour la guérison de la poussée et de 10 jours pour le portage.

Traitements par voie générale : de nombreux essais cliniques de méthodologie fiable ont été réalisés, ils permettent de préciser les indications thérapeutiques (grade A). L'aciclovir par voie orale a fait la preuve de son efficacité sur la douleur, le délai de guérison et la durée du portage viral. La voie IV n'est pas plus efficace que la voie orale. Les doses efficaces sont de

200 mg x 5 par jour pendant 10 jours par voie orale et de 5 mg/kg x 3 par jour pendant 5 à 10 jours par voie IV. Cette dernière est réservée aux formes sévères. Il n'y a pas d'intérêt à augmenter la dose. Le valaciclovir a une efficacité comparable à celle de l'aciclovir démontrée dans deux essais : a) valaciclovir 500 mg x 2 par jour pendant 7 jours *versus* aciclovir 200 mg x 5 par jour pendant 7 jours ; b) valaciclovir 1 000 mg x 2 par jour pendant 10 jours *versus* aciclovir 200 mg x 5 par jour pendant 10 jours. La posologie recommandée par l'AMM est de 500 mg x 2 par jour pendant 10 jours. Le jury n'a pas d'argument pour privilégier un des 3 schémas. Le famciclovir est proposé à la dose de 250 mg x 3 par jour pendant 5 jours. Ce produit a obtenu l'AMM, mais n'est pas commercialisé en France.

L'utilisation de l'aciclovir ou du valaciclovir est recommandée. Cependant, quel que soit le traitement antiviral utilisé lors de la poussée, il n'empêche pas la survenue des récurrences.

Traitements locaux : concernant l'aciclovir topique, les résultats des essais cliniques ne sont pas probants. De plus il n'y a pas d'intérêt à cumuler application locale et administration par voie générale. Interféron crème : les essais thérapeutiques n'ont pas montré d'intérêt à sa prescription dans une première poussée.

Autre mesure : prise en charge de la douleur.

2.2. Récurrence

Traitement curatif

Traitements par voie générale : les symptômes sont spontanément moins marqués que ceux observés lors de la première manifestation. Ceci peut expliquer en partie l'effet apparemment plus limité des médicaments antiviraux dans cette indication. Aciclovir : à la dose de 200 mg x 5 par jour pendant 5 jours il existe une diminution du délai de guérison de 1 à 2 jours. En revanche la durée de la douleur n'est pas modifiée (niveau de preuve 2). Valaciclovir (1 000 mg par jour en 1 ou 2 prises pendant 5 jours) : son efficacité est comparable à celle de l'aciclovir (grade A). Famciclovir : son efficacité a été démontrée (125 mg x 2 par jour pendant 5 jours) ; bien que l'AMM ait été obtenue, il n'est pas commercialisé en France actuellement.

L'intérêt clinique de ces 3 produits n'est pas majeur dans cette indication. Cependant, on peut proposer de traiter les récurrences en fonction de la gêne qu'elles provoquent et du risque de contagion. Le traitement des récurrences est d'autant plus efficace qu'il est précoce. On peut recommander que les malades disposent, sur prescription médicale, d'aciclovir ou de valaciclovir de façon à commencer le traitement dès les premiers symptômes. Le nombre de prises plus faible avec le valaciclovir peut faciliter le traitement.

Traitements locaux : le traitement par aciclovir topique à 5 % n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Les autres agents antiviraux (vidarabine, cidofovir et penciclovir) n'ont pas démontré non plus leur intérêt. L'interféron en traitement local n'est pas efficace quels que soient la dose et l'excipient utilisés.

Traitement préventif

Traitements par voie générale : les traitements au long cours chez les malades ayant un herpès génital fréquent (≥ 6 récurrences par an) ont une efficacité indiscutable sur le nombre

de récurrences et la qualité de vie des sujets atteints (grade A). Les produits utilisables sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir. Ils sont habituellement bien supportés et ne sélectionnent pas de résistance virale chez le sujet immunocompétent (grade A). Ils n'ont qu'un effet suspensif et ne suppriment pas totalement le risque de transmission. Aciclovir : les essais confirment l'efficacité de ce traitement à la dose de 400 mg x 2 par jour. Valaciclovir : le dosage retenu par l'AMM est de 500 mg par jour en 1 ou 2 prises. Bien que 2 prises par jour semblent plus efficaces, les comprimés sont dosés à 500 mg et ne sont pas sécables, cependant le valaciclovir dosé à 250 mg a obtenu en 1998 une AMM dans cette indication. Famciclovir : utilisé dans plusieurs pays à la dose de 500 mg par jour en 1 ou 2 prises, n'a pas d'AMM en France dans cette indication. La durée du traitement reste indéterminée, une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois (consensus fort au sein du jury).

Traitements locaux : l'aciclovir crème à 5 % n'a pas d'effet sur la prévention des récurrences. Le resiquimod (immunomodulateur) n'a fait l'objet que d'un essai préliminaire (pas d'AMM).

Autres mesures : à côté des traitements médicamenteux, d'autres mesures sont souhaitables : 1) informer le malade sur l'histoire naturelle de l'infection ; 2) évaluer les facteurs ou circonstances déclenchants ; 3) assurer si nécessaire une prise en charge psychologique ; 4) préconiser l'utilisation du préservatif lors des poussées cliniques identifiées ; 5) prendre en charge la douleur.

3. Herpès néonatal

Malgré sa rareté, la gravité de l'herpès néonatal et les risques élevés de mortalité ou de séquelles neurologiques nécessitent une mise en route précoce du traitement avant l'obtention des résultats virologiques, précocité qui conditionne le pronostic ultérieur. Le jury insiste sur l'importance de la remise aux parents d'un nouveau-né exposé à un risque d'infection herpétique d'une fiche de conseil, et d'une surveillance rapprochée dans les premiers mois de vie. Il faut une éviction des contacts avec les personnes possiblement contaminantes, notamment le personnel soignant.

3.1. Traitement curatif

Les antiviraux ayant montré une efficacité sont la vidarabine et l'aciclovir par voie IV. La vidarabine a été abandonnée en raison de sa faible solubilité et du risque de surcharge hydrosodée. L'aciclovir reste la seule molécule utilisée. Une étude récente a comparé la dose de référence de 10 mg/kg x 3 par jour par voie IV pendant 10 jours aux doses respectives de 15 mg/kg x 3 par jour et 20 mg/kg x 3 par jour pendant 21 jours. La mortalité était significativement moins élevée avec la posologie de 20 mg/kg x 3 par jour, soit 60 mg/kg par jour, dans les formes systémiques et neurologiques. Ainsi le jury recommande la dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures d'aciclovir par voie IV pendant 21 jours pour les formes systémiques et neurologiques, et pendant 14 jours pour les formes exclusivement cutanéomuqueuses (grade B – hors AMM).

3.2. Traitement présomptif

En l'absence de certitude du diagnostic d'infection herpétique, le traitement par aciclovir par voie IV à la dose de 20 mg/kg toutes les 8 heures est recommandé lorsque surviennent chez le nouveau-né une méningite ou une méningo-encéphalite d'allure virale, un sepsis d'allure non bactérienne ou encore un état infectieux de nature indéterminée et lorsque la mère ou le père

ont des antécédents d'herpès génital ou cutanéomuqueux. Ce traitement présomptif est arrêté lorsque l'évolution clinique et les résultats virologiques (culture-PCR) infirment le diagnostic d'herpès néonatal.

3.3. Traitement préventif

L'objectif est d'éviter ou tout au moins de réduire le risque de transmission HSV au nouveau-né. Ces mesures sont à mettre en œuvre dans le cas d'une situation à risque : herpès génital : infection initiale non primaire pendant la grossesse et notamment dans le dernier mois, herpès récurrent bien que le risque de transmission soit très faible (< 1 %), voire positivité des prélèvements virologiques des voies génitales (isolement de HSV) en l'absence de signes cliniques (excrétion asymptomatique) comportant un risque de transmission encore plus faible (< 0,1 %).

1) En salle de naissance

- Éviter le contact direct du nouveau-né avec les lésions herpétiques. Les électrodes de scalp et les contrôles de pH au scalp sont à proscrire. Aucun collyre ou pommade ophtalmique antiviral n'a fait la preuve d'une efficacité, malgré une utilisation fréquente.
- La polyvidone iodée proposée par certains en collyre, voire en bain, est d'une façon générale contre-indiquée chez le nouveau-né. Elle ne doit donc pas être utilisée.
- Les précautions universelles d'hygiène doivent être respectées.

2) Dans les jours suivants

- 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 (*annexe 2*) et une surveillance clinique rapprochée est conseillée dans le premier mois de vie (consensus professionnel fort).

Plus généralement, en dehors de tout facteur de risque identifié, une information ciblée sur le risque de transmission de l'herpès postnatal à partir de l'entourage devrait faire partie des conseils donnés aux parents lors de la naissance d'un enfant. L'éviction des personnes possiblement contaminantes, notamment des personnels soignants, est impérative.

4. Herpès de la femme enceinte

L'aciclovir et le valaciclovir ont été utilisés chez la femme enceinte. Il existe un registre des grossesses exposées à ces médicaments. À ce jour, aucune embryo-fœtopathie n'a été signalée. L'utilisation du traitement antiviral doit être réservée à des indications restreintes lorsqu'un bénéfice est attendu pour le fœtus et/ou la mère.

4.1. 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 référence (200 mg x 5 par jour *per os*) est recommandé jusqu'à l'accouchement (niveau de preuve 2). 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 x 5 par jour pendant 10 jours *per os*). Chez ces patientes, une étude a démontré l'intérêt de l'aciclovir (400 mg x 3 par jour *per os*) à partir de 36 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement. Ce traitement diminue le nombre de récurrences au moment du travail et le

nombre de césariennes (grade A). Le jury recommande ce schéma thérapeutique (consensus professionnel fort). L'aciclovir topique n'a pas d'intérêt au cours de la grossesse.

Place de la césarienne : a) présence de lésions herpétiques lors du travail : la césarienne est toujours indiquée (consensus fort au sein du jury) ; b) absence de lésion herpétique pendant le travail : l'indication de la césarienne est discutée. Si la primo-infection ou infection initiale non primaire date de plus d'un mois, l'accouchement par voie basse est autorisé (consensus fort au sein du jury). Si la primo-infection ou infection initiale non primaire date de moins d'un mois et si elle a été traitée de façon adaptée (cf. *supra*), l'accouchement par voie basse apparaît plus approprié compte tenu des risques propres à la césarienne. S'il n'y a pas eu de traitement antiviral, et même en l'absence de lésions cutanées cliniques lors du travail, une césarienne est possible, mais de bénéfice non démontré. Le rapport bénéfice/risque à la fois pour l'enfant et la mère doit être discuté au cas par cas. Les examens virologiques peuvent aider à la décision.

4.2. Récurrences

Traitement médical

Traitement curatif : il répond aux mêmes objectifs et est utilisé selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse.

Traitement préventif : l'objectif est de diminuer la transmission materno-fœtale tout en réduisant le nombre de césariennes. Trois études ont montré une diminution, parfois significative, du nombre de césariennes pour récurrence chez les patientes ayant reçu un traitement préventif par aciclovir à partir de 36 semaines d'aménorrhée. À ce jour, le jury ne recommande pas l'utilisation systématique de l'aciclovir pendant le dernier mois de la grossesse pour la prévention des récurrences lors de l'accouchement.

Place de la césarienne : le risque de transmission est faible dans cette circonstance (< 3 %). Il existe un consensus professionnel pour recommander une césarienne en cas de lésions cliniques herpétiques au moment du travail et autoriser un accouchement par voie basse si le début de la récurrence date de plus de 7 jours. En l'absence de lésions au moment de l'accouchement et si le début de la récurrence date de moins de 7 jours, la décision d'une césarienne est à discuter. Des examens virologiques peuvent aider à la décision. Des études complémentaires sont nécessaires.

Cas particulier : il n'y a pas d'intérêt à réaliser une césarienne, quelle que soit la situation clinique, plus de 6 heures après la rupture des membranes. Le problème est alors celui de la prise en charge du nouveau-né.

5. Formes particulières

5.1. Syndrome de Kaposi-Juliusberg

Il doit être traité par aciclovir. L'aciclovir par voie IV a fait l'objet d'une AMM ; il est utilisé chez l'enfant à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures.

5.2. Érythème polymorphe récidivant

Le traitement par aciclovir ne prévient pas l'érythème polymorphe herpétique lorsqu'il est commencé alors que l'herpès cutanéomuqueux qui précède l'érythème polymorphe est déjà présent. Cependant une étude contrôlée (grade A) a montré qu'un traitement continu d'aciclovir (400 mg x 2 par jour *per os* pendant 6 mois) pouvait prévenir les poussées d'érythème polymorphe dues à l'herpès. Bien qu'il n'y ait pas d'AMM dans cette indication, ce traitement continu peut être recommandé pour une durée indéterminée lorsque l'origine herpétique de l'érythème polymorphe est raisonnablement établie et lorsque la fréquence et/ou l'importance des poussées entraîne une gêne notable dans la vie socioprofessionnelle (consensus professionnel).

5.3. Herpès au cours des sports de contact (*herpes gladiatorium*)

Le traitement curatif des accès est envisageable par aciclovir *per os*, 200 mg x 5 par jour pendant 5 jours, lorsque les lésions cutanées atteignent une certaine importance ou des zones découvertes, bien qu'il n'ait jamais été évalué. La prévention repose sur l'information des sportifs (sports de contact) et des médecins du sport, l'éviction transitoire (d'une activité sportive de contact) d'une personne atteinte de lésions cutanéomuqueuses herpétiques jusqu'à cicatrisation des lésions.

5.4. Herpès après intervention de relissage du visage

La réactivation d'un herpès oro-facial est possible après intervention lors d'un relissage du visage, quelle que soit la méthode utilisée. Ainsi après laser CO₂, la fréquence des herpès postopératoires est estimée à 7,4 %. Bien que seules des études ouvertes non contrôlées aient été réalisées, il existe un consensus professionnel pour recommander, en particulier chez des patients ayant des antécédents d'herpès oro-facial, une prophylaxie médicamenteuse. Celle-ci peut faire appel au valaciclovir (500 mg x 2 par jour débuté la veille ou le jour de l'intervention et poursuivi pendant 14 jours), au famciclovir (125 mg x 2 par jour en l'absence d'antécédents herpétiques et 250 mg x 2 par jour s'il existe des antécédents herpétiques). Cependant, cette prescription se situe hors de l'AMM et des études contrôlées sont nécessaires.

Question 5. Quelles sont les perspectives pour le diagnostic, le traitement et la prévention de l'infection à HSV ?

Pour améliorer la prise en charge de l'herpès, le jury recommande à l'unanimité les points suivants.

Compte tenu de la gravité de l'herpès néonatal et de ses implications dans la prise en charge obstétricale, la mise en place d'un registre national est nécessaire.

L'intérêt clinique de la sérologie spécifique de type est à évaluer. Il est nécessaire de standardiser les techniques de PCR. La PCR en temps réel est une technique prometteuse. Son intérêt diagnostique doit être évalué pour optimiser la prise en charge de l'infection néonatale. La PCR en temps réel pourrait être un outil utile à l'étude de l'histoire naturelle des infections à HSV.

L'intérêt et la tolérance des antiviraux (aciclovir et autres) prescrits à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée doivent être évalués par une étude multicentrique.

Les traitements locaux non antiviraux à visée curative ou préventive doivent être évalués.

Les études pour l'élaboration d'un vaccin efficace doivent être poursuivies malgré les résultats pour le moment décevants.

Pour améliorer la prévention, le jury recommande l'information et l'éducation du public sur les modes de contamination (particulièrement pour éviter la transmission au nouveau-né).

Annexe 1. Grades des recommandations retenus par l'ANAES pour les études thérapeutiques

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 -Essais comparatifs de forte puissance -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés -Analyse de décision basée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Études comparatives non randomisées bien menées -Études de cohorte
C Faible niveau de preuve	Niveau 3 -Études cas-témoins Niveau 4 -Études comparatives comportant des biais importants -Études rétrospectives -Séries de cas

Annexe 2. Proposition de fiche de surveillance à domicile, à expliquer et à remettre aux parents d'un nouveau-né exposé à un risque d'herpès

Sont à éviter :

- refroidissement ;
- blessures de la peau ;
- circoncision.

Les signes suspects sont les suivants :

- sur la peau : apparition de vésicules, petites cloques transparentes, de 1 à 10 mm de diamètre, souvent groupées sur une peau rouge ;
- au niveau des yeux : un œil rouge qui pleure en permanence ;
- en ce qui concerne le comportement de l'enfant : une perte d'appétit, un refus de boire, des vomissements importants, une somnolence excessive (pendant la toilette, les repas) ou au contraire une irritabilité marquée par l'impossibilité de calmer l'enfant, avec des sursauts presque incessants en l'absence de bruit ;
- des difficultés à respirer ;
- une jaunisse qui ne diminue pas ;
- un saignement (par le nez, la bouche ou l'anus) ;
- des crises convulsives (secousses rythmées d'un seul ou de plusieurs membres), une révulsion des yeux vers le haut ou vers le bas ;
- une température rectale anormalement élevée, supérieure à 37,8 °C.

Devant l'apparition d'un de ces signes, **contacter immédiatement le pédiatre connaissant le dossier**, afin qu'un traitement spécifique soit entrepris très tôt, principale assurance de son efficacité.

- Nom du pédiatre ou de l'équipe pédiatrique, joignable 24 h/24 h :
- Téléphone :
- Adresse de l'hôpital où se rendre en urgence avec l'enfant en cas de crise convulsive ou devant des signes d'alarme :
- Date des rendez-vous pour examen clinique et virologique :
- Date d'un appel téléphonique au pédiatre pour donner des nouvelles du bébé :

Le texte intégral est disponible sur demande écrite auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service communication et diffusion
159, rue Nationale – 75640 PARIS Cedex 13

Consultable sur le site : <http://www.anaes.fr>