

Virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2)

Items de l'ECN concernés :

- **N°26.** Prévention des risques foëtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation
- **N°148.** Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant
- **N°160.** Exanthèmes fébriles de l'enfant
- **N°164.** Infections à herpes virus du sujet immunocompétent
- **N°187.** Fièvre chez un patient immunodéprimé

1. Classification

Au sein de la famille des *Herpesviridae* (Ordre des *Herpesvirales*), les 9 herpèsvirus strictement humains sont répartis en 3 sous-familles (**Tableau 1**) selon certaines propriétés biologiques : durée du cycle de multiplication, tropisme cellulaire, manifestations cliniques associées à la primo-infection ou aux récurrences, pouvoir transformant. Les virus herpes simplex de types 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2) appartiennent à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae* au genre *Simplexvirus* et possèdent un génome de type ADN linéaire bicaténaire d'environ 150.000 paires de bases.

Tableau 1. Classification des virus appartenant à la famille des *Herpesviridae*

Sous-famille	Genre	Espèces
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus de la varicelle et du zona (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus humain (CMV)
	<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A)
		Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B)
		Herpèsvirus humain 7 (HHV-7)
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr (EBV)
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)

2. Modes de transmission et épidémiologie

Il existe deux types antigéniques de HSV : HSV-1 et HSV-2. Il s'agit de virus enveloppés (fragilité dans l'environnement). Ils se transmettent ainsi principalement par contacts directs et étroits via les sécrétions ou les muqueuses infectées, ou les lésions cutanées d'un patient symptomatique ou asymptomatique excréant le virus. Néanmoins, le risque de transmission est maximal en présence de lésions évolutives. Ainsi, la transmission interhumaine se fait le plus souvent *via* la salive, au cours de contacts avec les lésions, lors des rapports sexuels non protégés ou lors de l'accouchement (présence de virus dans les sécrétions génitales). Selon les pays et les zones géographiques concernés, la séroprévalence du HSV-1 varie de 50 à 95%, et celle du HSV-2, de 10 à 60%. En France, des prévalences d'environ 70% pour HSV-1 et 15% pour HSV-2 sont retrouvées dans la population générale adulte. Schématiquement, HSV-1 est responsable de l'herpès oral et HSV-2 est responsable de l'herpès génital. Ainsi, le plus souvent, HSV-1 se transmet chez l'enfant par la salive ou le liquide de vésicules orolabiales puisque qu'il est notamment présent au niveau buccal. HSV-2 est quant à lui préférentiellement retrouvé au niveau génital et a donc une transmission essentiellement par voie sexuelle chez l'adolescent ou le jeune adulte. L'herpès génital constitue une

véritable infection sexuellement transmissible (IST) dont l'incidence augmente avec l'âge et le nombre de partenaires. Il n'est cependant pas rare de retrouver HSV-1 au niveau génital *du fait* de contacts oro-génitaux chez les individus qui sont séronégatifs à l'âge adulte pour HSV-1. Dans les pays occidentaux (Europe de l'Ouest, Etats-Unis), il est estimé qu'environ un tiers des primo-infections génitales herpétiques est dû à HSV-1. Les cas d'herpès néonataux, qu'ils soient dus à HSV-1 ou HSV-2, peuvent être contractés à différents moments : durant la phase *in utero* précoce dans 5 % des cas, durant la phase périnatale (du 154^e jour de gestation au 7^e jour après la naissance) dans 85 % des cas, et en *post-partum* (à partir du 8^e jour après la naissance) dans 10 % des cas. Il existe une immunité croisée mais partielle entre HSV-1 et HSV-2. Ainsi, une primo-infection orale et des réinfections endogènes par HSV-1 n'empêchent pas de s'infecter ultérieurement avec HSV-2 au niveau génital.

3. Physiopathologie

La physiopathologie des infections HSV-1 et HSV-2 est similaire. Les HSV sont des virus dermo-neurotropes. Le premier contact avec le virus, la primo-infection, est associé à une multiplication virale locale associée ou non à des signes cliniques. Alors que la réponse immune innée non spécifique contrôle la réplication virale localement, le virus infecte les terminaisons nerveuses des neurones sensitifs. Les nucléocapsides virales sont alors acheminées par voie rétroaxonale centripète jusqu'au noyau des corps cellulaires neuronaux des ganglions sensitifs loco-régionaux correspondant au territoire de la porte d'entrée de l'infection pour l'entrée en phase de latence (ganglion de Gasser après primo-infection orale ou ganglions sacrés après primo-infection génitale). Lors de la latence, le génome viral (ADN) persiste dans le noyau cellulaire sous forme circularisée (= épisome) : il ne s'intègre pas au génome cellulaire. L'infection latente permet au virus d'échapper au système immunitaire, aux antiviraux (essentiellement des inhibiteurs de la multiplication virale) et de persister à vie chez l'hôte infecté. Son expression est alors limitée aux ARN LATs (*latency associated transcripts*), les autres gènes étant réduits au silence. Sans production de virions, il est possible d'échapper à la surveillance immunitaire. A partir de cet état de latence, des réactivations sont possibles, à l'origine de réinfections endogènes et sont associées soit à une excrétion asymptomatique assurant la transmission virale et l'infection à de nouveaux hôtes, soit à des signes cliniques (réurrences). La réactivation virale peut être consécutive à certains *stimuli* : fatigue, stress, exposition solaire (UV), menstruations, traumatismes, immunodépression. Au cours des réactivations, les nouveaux virions produits regagnent les territoires cutanéomuqueux initialement infectés par voie axonale centrifuge. Ces cycles alternant les états de latence et de réactivations virales persistent tout au long de la vie de l'individu infecté. Les différentes étapes (**Figure 1**) peuvent être résumées comme suit :

- Primo-infection herpétique (infection initiale primaire) = premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le virus HSV-1 ou HSV-2. Il faut la distinguer de l'infection initiale non primaire résultant du : premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV-1 ou HSV-2, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral. Le virus se multiplie au niveau de la porte d'entrée, atteint les terminaisons nerveuses sensitives, et est transporté par voie neuronale centripète vers le ganglion sensitif correspondant.

- Latence = le virus établit sa latence dans le corps cellulaire des neurones sensitifs périphériques innervant le territoire de la primo-infection. Ces corps cellulaires forment un renflement, un ganglion sensitif sur la racine postérieure des nerfs.
- Réactivation = divers *stimuli* peuvent entraîner une réactivation de la réplication virale au niveau du ganglion sensitif. Le virus est alors transporté par voie nerveuse centrifuge vers le territoire cutané-muqueux correspondant où il se multiplie à nouveau. La réactivation ne détruit pas les cellules nerveuses ganglionnaires.

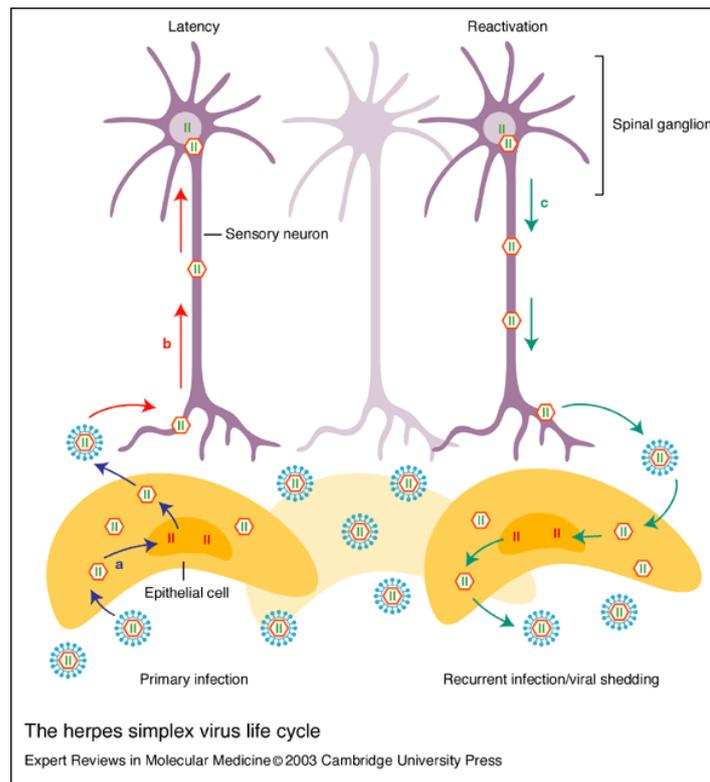


Figure 1. Physiopathologie des virus herpes simplex de types 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)

Source : Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

4. Clinique

4.1. Manifestations cliniques habituelles des infections par le HSV-1

C'est vers 6 mois à un an, après la perte des anticorps maternels, que la plupart des individus s'infectent par HSV-1 à partir de l'excrétion salivaire d'une personne de l'entourage, enfant ou adulte. Cette primo-infection orale est symptomatique uniquement chez 10% des individus avec une gingivo-stomatite faite de vésicules multiples sur la muqueuse buccale et sur les lèvres (**Figure 2**). Sur les muqueuses, les vésicules sont fragiles et elles s'ulcèrent rapidement. Ces ulcérations sont douloureuses et peuvent gêner considérablement l'alimentation. Il s'y associe habituellement de la fièvre et des adénopathies cervicales, parfois une virémie. La gingivo-stomatite herpétique s'accompagne parfois d'un panaris herpétique des doigts ou des orteils, par auto-inoculation (succion). Cette primo-infection suscite une réponse immunitaire locale et générale avec l'apparition d'anticorps

(séroconversion). Après guérison de la primo-infection, nombre de personnes ont des récurrences, dans le même territoire que la primo-infection, malgré la présence d'anticorps. L'infection est plus limitée que durant la primo-infection : bouquet de vésicules à la jonction de la peau et de la muqueuse buccale, sur le bord des lèvres (**Figure 3**). Il s'agit de l'herpès labial récidivant. Il existe également des récurrences inapparentes cliniquement, se limitant à des excrétions salivaires asymptomatiques de HSV-1. Les récurrences d'herpès labial ou génital et les épisodes d'excrétion salivaire asymptomatique permettent la transmission de l'infection aux individus séronégatifs.



Figure 2. Gingivo-stomatite herpétique

Source : Traité de Virologie Médicale, JM Huraux et al. - Editions ESTEM 2003



Figure 3. Herpès labial récidivant

Source : Traité de Virologie Médicale, JM Huraux et al. - Editions ESTEM 2003

4.2. Manifestations cliniques habituelles des infections par le HSV-2

La primo-infection n'est pas reconnue dans près de 80% des cas parce qu'elle est soit asymptomatique soit atypique et non diagnostiquée. L'incubation est en moyenne de 7 jours (2 à 20 jours). La primo-infection se traduit généralement par l'apparition de maculopapules suivies de vésicules, de pustules, puis d'érosions. Les lésions sont douloureuses et durent environ 3 semaines. Elles peuvent être associées à des signes généraux : fièvre, myalgies, dysurie, adénopathies inguinales (80%), méningites (10-30%). Parfois sont observées des rétentions urinaires, plus rarement des radiculites et exceptionnellement des méningoencéphalites. 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. Chez la femme, la primo-infection se manifeste par une vulvite ou vulvovaginite aiguë, avec la survenue brutale d'une douleur intense, vulvaire, ou vulvo-périnéale, qui peut parfois précéder de quelques jours l'apparition des lésions. L'examen clinique révèle une inflammation vulvaire aiguë et parfois un œdème vulvaire, avec la présence de vésicules souvent étendues, confluentes en bouquet, qui se rompent rapidement, laissant place à des érosions multiples. Les lésions peuvent aussi s'observer au niveau du vagin, du périnée, et des fesses. Une leucorrhée est fréquemment associée (85% des cas). Chez l'homme, les lésions siègent fréquemment au niveau du pénis avec un tableau de balano-posthite érosive. Elles peuvent également être observées sur les cuisses, les fesses et le reste du périnée. Plus rarement, une urétrite isolée est observée. Les primo-infections anales, péri-anales et rectales sont relativement fréquentes chez les homosexuels.



Figure 4. Herpès génital

Source : Traité de Virologie Médicale, JM Huraux et al. - Editions ESTEM 2003

4.3. Réactivations asymptomatiques et récurrences cliniques

Les réactivations asymptomatiques sont fréquentes et quasi systématiques chez tous les individus infectés, aussi bien chez des individus présentant des récurrences cliniques que chez des individus toujours asymptomatiques, avec en moyenne une excrétion virale 20% des jours. La majorité des réactivations sont de courte durée (<12 heures). L'excrétion virale asymptomatique constitue la source majeure de la transmission de l'herpès génital et explique la progression de l'herpès génital dans la population. Les récurrences cliniques sont de fréquence très variable d'un individu à l'autre ou chez un même individu. Dans l'année suivant la primo-infection, le nombre de récurrence est souvent élevé avec en moyenne 4 à 5 épisodes et varie en fonction de la sévérité de la primo-infection. La fréquence des

réurrences décroît généralement par la suite. Les récurrences sont souvent précédées par la survenue de prodromes à type de brûlure, de prurit, d'hypoesthésie ou de dysesthésie locale et ne sont habituellement pas associées à des signes généraux. L'éruption apparaît toujours dans la même zone anatomique avec des lésions moins sévères et moins étendues et qui persistent moins longtemps que lors de la primo-infection. Les récurrences cliniques sont plus fréquentes avec HSV-2 qu'avec HSV-1. La durée des symptômes est plus prolongée et les lésions sont plus sévères au cours des récurrences HSV-2.

4.4. Manifestations cliniques graves des infections par les HSV

Encéphalite herpétique

Elle touche surtout l'adulte avec un pic de fréquence vers 40-50 ans. HSV-1 est l'étiologie la plus fréquente des encéphalites en France métropolitaine. Il y a environ 100 cas par an en France. C'est une encéphalite par multiplication intracérébrale du virus au niveau des neurones. Elle est généralement localisée au lobe temporal, souvent d'un seul côté, sous forme d'un foyer de nécrose hémorragique (encéphalite aiguë nécrosante herpétique). Elle débute brutalement par de la fièvre et divers signes d'atteinte cérébrale d'évolution rapidement progressive : céphalées, troubles du comportement, aphasie, paralysies, crises convulsives, le plus souvent accompagnés de troubles de la conscience qui vont aller en s'aggravant jusqu'au coma. Précocement, l'électroencéphalogramme est presque toujours perturbé. Les signes de localisation temporale unilatérale à la tomographie par ordinateur (TDM) sont plus tardifs (cependant, l'IRM se positive avant la TDM). L'évolution spontanée est catastrophique avec une mortalité de 70% ou de très lourdes séquelles neuropsychiques. Ainsi, en pratique, dès qu'on suspecte cliniquement **une encéphalite herpétique, il est fondamental de mettre en place en urgence deux mesures simultanées ; un traitement par aciclovir (ACV) en intraveineuse (IV)** à la posologie de 10 mg/kg/8h, sans attendre les résultats du diagnostic virologique qui doit être demandé ensuite (**recherche de l'ADN viral dans le LCR** par PCR). Seul un traitement précoce, entrepris dès la suspicion clinique, offre une chance de survie sans séquelles. Tout retard à au traitement par ACV constitue une "perte de chance". L'encéphalite herpétique touche des individus immunocompétents et survient généralement au cours de réactivations virales. La physiopathologie de cette encéphalite reste mal connue. Il semble que certains déficits immunitaires d'origine génétique au niveau de la voie des interférons α/β pourraient expliquer en partie sa survenue.

Kératite herpétique

L'atteinte oculaire par le HSV, généralement de type 1, peut se manifester par une conjonctivite, avec congestion de la conjonctive oculaire et palpébrale. L'œil est rouge, avec impression de douleur ou de "sable dans l'œil". Il arrive que l'infection dépasse la conjonctive pour toucher la cornée, ce qui donne alors une kératite. Une kératite avec ulcère dendritique (= dentelé en « feuille de fougère ») est pathognomonique de l'herpès oculaire (**Figure 5**).

C'est une infection grave car les lésions de la cornée peuvent laisser une cicatrice fibreuse opaque, appelée « taie cornéenne ». Si elle se trouve au niveau de la pupille, elle peut rendre aveugle. Cette taie peut se constituer lors d'une kératite de primo-infection ou plus souvent lors de récurrences. Il arrive que le passage de la conjonctivite à la kératite soit dû à l'application de corticoïdes. Avant toute administration locale de corticoïdes à une personne présentant une conjonctivite, il est donc recommandé d'éliminer une infection HSV.

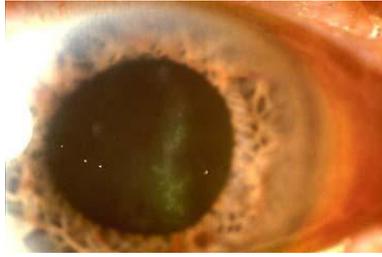


Figure 5. Aspect des kératites herpétique en « feuille de fougère »

Source : <http://www.snof.org/encyclopedie/herp%C3%A8s-oculaire>

Herpès néonatal

L'herpès néonatal est grave car il expose à la mort ou aux séquelles neuro-sensorielles. Sa fréquence est au moins de 3 pour 100.000 en France (soit environ 20 cas par an). L'infection néonatale est due à HSV-2 dans environ 2/3 des cas.

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.

- **à l'accouchement**, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées. C'est le cas le plus fréquent. Ce risque augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures et de surveillance 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. Les autres possibilités sont une infection initiale génitale non primaire, une récurrence maternelle dans la semaine précédant l'accouchement, dans ce cas le risque de contamination fœtale est beaucoup plus faible. Le plus souvent (2/3 des cas) l'herpès néonatal survient en dehors de tout antécédent d'herpès maternel. Le **Tableau 2** résume les différentes situations et risques de transmission. Environ 10% des femmes enceintes séronégatives pour HSV-2, ont un partenaire séropositif pour HSV-2, et sont donc exposées au risque de contracter une primo-infection herpétique à HSV-2 au cours de la grossesse.

- **pendant la période postnatale**, la transmission virale peut se faire par la mère ou un autre membre de l'entourage excréteur de l'HSV à partir d'une atteinte oro-faciale ou génitale symptomatique ou non. Elle peut être nosocomiale, à partir d'un membre de l'équipe soignante, d'un autre nouveau-né infecté de l'unité de soins de néonatalogie ou indirectement par l'intermédiaire du matériel.

Contrairement à l'adulte, le nouveau-né fait rarement d'infection herpétique asymptomatique. **L'herpès néonatal se présente sous trois formes principales : cutanéomuqueuse, neurologique et systémique** (hépatite nécrosante grave avec ictère, purpura, hémorragies muqueuses, pneumonie avec détresse respiratoire, méningo-encéphalite avec trouble de la conscience, hypotonie, crises convulsives). Il n'y a pas de mortalité dans les formes cutanéomuqueuses strictes. La mortalité est de 15% dans les formes neurologiques et de 40 à 70% dans les formes systémiques. Le nouveau-né est asymptomatique à la naissance, les premiers signes cliniques apparaissant entre le 5^e et le 12^e jour. Au total, la mortalité sans traitement est de 50% avec des séquelles neuropsychiques graves chez 50% des survivants.

Tableau 2. Les différents profils des infections herpétiques maternelles et les risques associés de transmission à l'enfant

Situation maternelle	Fréquence chez les mères d'enfants infectés	Estimation du risque d'herpès pour l'enfant
1 Herpès génital initial au moment du travail ou dans le mois précédant l'accouchement	Rare	> 50%
2 Herpès génital récurrent durant le travail ou dans la semaine précédant l'accouchement	+	< 1%
3 Histoire antérieure d'herpès génital, chez la mère ou son conjoint	++	1/1000
4 Aucune histoire antérieure d'herpès génital, ni chez la mère ni chez son conjoint	+++ (2/3 des cas)	1/10000

Le traitement de l'herpès néonatal déclaré ou même simplement soupçonné est l'administration au nouveau-né en urgence d'ACV IV à forte dose, 60 mg/kg/j par voie intraveineuse pendant 21 jours pour les formes neurologiques et disséminées et 14 jours pour les formes localisées

Les moyens de prévention de l'herpès néonatal incluent :

- L'éducation sexuelle avec, durant le dernier trimestre, stabilité du couple et usage du préservatif,
- La désinfection de la filière génitale (Bétadine® ou chlorhexidine) au moment du travail,
- La césarienne,
- Un traitement par ACV chez la mère avant l'accouchement et chez l'enfant en cas de risque majeur.

Les critères pour réaliser une césarienne ou un traitement par ACV dans le cadre de la prévention de l'herpès néonatal sont précisés dans la conférence de consensus « Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent » disponible sur le site de la haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>). Après la naissance, le nouveau-né peut être infecté par HSV-1 par contact avec une personne de l'entourage, parents ou personnel soignant, qui présentent une réactivation. Une personne souffrant d'herpès labial récurrent ne doit pas embrasser un nouveau-né.

Herpès des sujets fragilisés

Chez la personne immunodéprimée (greffée ou infectée par le VIH), les infections HSV-1 et HSV-2 peuvent se traduire par les lésions extensives chroniques et délabrantes : ulcérations buccales ou génitales, creusantes et persistantes, trachéite, œsophagite douloureuse. Les infections peuvent également disséminer avec des atteintes d'organes (hépatite, pneumonie, encéphalite). L'hépatite herpétique est une manifestation rare mais associée à une mortalité élevée. Elle survient principalement chez le patient immunodéprimé ou la femme enceinte.

Chez une personne à la peau abrasée (brûlure, eczéma, ...), l'inoculation d'un HSV peut donner des lésions vésiculo-ulcéreuses. C'est le cas de l'eczéma herpétisé du nourrisson (ou syndrome de Kaposi-Juliusberg), grave et parfois mortel, justifiant un traitement d'urgence par ACV IV. Un nourrisson eczémateux ne doit pas être embrassé par une personne souffrant d'herpès labial.

5. Diagnostic virologique

A côté des manifestations cliniques typiques, les présentations atypiques sont fréquentes aussi bien dans le cadre de la primo-infection et que des récurrences. Il est nécessaire de pratiquer un examen clinique soigneux et d'évoquer une possible infection herpétique devant toute ulcération atypique ou pour toute lésion génitale et/ou périnéale récidivante (érosion, vésicules, plaque érythémato-papuleuse). Il est alors recommandé de réaliser un prélèvement microbiologique afin d'objectiver ou réfuter l'existence d'une infection herpétique.

5.1. Indications

- **Herpès labial/buccal**

L'herpès labial récidivant peut se passer de diagnostic virologique car la clinique suffit à évoquer ce diagnostic devant les lésions vésiculeuses et ulcérées de la jonction cutanéomuqueuse.

- **Herpès génital**

En revanche, l'herpès génital exige une confirmation virologique. La symptomatologie peut être trompeuse et d'autres étiologies, notamment bactériennes, sont possibles. En effet, les patients atteints de syphilis primaire (tréponème pâle) ou avec un chancre mou (*Haemophilus ducreyi*) peuvent présenter des ulcères génitaux. Le diagnostic permet aussi d'informer la personne de son infection, des risques de réactivation, du risque contagieux lors de relations sexuelles en présence ou de non de symptômes. Déterminer l'espèce HSV-1 ou HSV-2 permet aussi d'informer sur les risques de réactivation respectifs des 2 virus. Classiquement, les récurrences génitales du virus HSV-1 sont moins fréquentes et moins sévères qu'avec le virus HSV-2.

- **Manifestations graves en lien possible avec HSV**

Les manifestations graves de l'herpès exigent chaque fois que possible une confirmation virologique.

5.2. Prélèvements

- **Cutanéo-muqueux**

En présence de vésicules ou d'ulcérations :

L'objectif est de récupérer du liquide vésiculaire ou des cellules infectées. Il consiste à réaliser un **écouvillonnage appuyé des lésions vésiculeuses ou ulcérées**. Il ne faut pas prélever des lésions au stade de croûte. Après prélèvement l'écouvillon est transféré dans un tube contenant un milieu de transport pour virus. Il est essentiel d'utiliser les écouvillons et milieux de transport recommandés par le laboratoire. Les prélèvements doivent être réalisés avant toute application de désinfectant.

En l'absence de lésions :

Au cours de l'accouchement un écouvillonnage vaginal peut être effectué pour détecter une excrétion asymptomatique en cas d'antécédents d'herpès génital chez la femme ou son partenaire (avant toute désinfection à la Bétadine® ou à la chlorhexidine). En cas de risque ou de suspicion de transmission au nouveau-né, des écouvillonnages des orifices externes du nouveau-né (nez, yeux, oreille, anus, gorge) peuvent être réalisés.

- **Liquide céphalorachidien (LCR)**

Un prélèvement de LCR est réalisé en cas d'encéphalite, de méningite récidivante ou non, et d'herpès disséminé du nouveau-né.

5.3. Techniques

Le diagnostic de l'infection aiguë repose sur le diagnostic direct.

- **Détection de l'ADN viral par PCR (amplification génique)**

C'est la technique la plus utilisée. Elle est plus sensible et plus rapide que les autres. C'est la technique recommandée pour le diagnostic des infections neuro-méningées et disséminées sur des prélèvements de LCR et de sang. Cette technique est également recommandée pour rechercher une excrétion asymptomatique. En cas d'encéphalite, si la PCR HSV est négative sur un premier LCR, une nouvelle recherche doit être effectuée sur un deuxième prélèvement. Seul un deuxième résultat négatif permet de discuter l'arrêt du traitement antiviral.

- **Isolement en culture cellulaire**

Après inoculation du prélèvement sur une nappe de cellules permissives, un effet cytopathique (ECP) caractéristique est observé au microscope (cellules rondes et réfringentes en foyers en « grappes de raisin »). Il apparaît en 1 à 4 jours. Le diagnostic de type 1 ou 2 est confirmé par immunofluorescence (IF) ou par réaction à l'immunopéroxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques. Cette technique, classique et sensible, s'applique principalement au diagnostic des lésions suspectes d'herpès.

- **Détection d'antigènes viraux**

Elle peut se faire sur un frottis des lésions apportant des cellules infectées où l'on détecte la présence de l'antigène viral par IF ou IP (comme pour les cultures infectées) : c'est l'immunocytodiagnostic. Cette technique peu sensible est de moins en moins utilisée.

5.4. Diagnostic indirect

Il repose sur la détection d'anticorps totaux anti-HSV ou d'anticorps spécifiques anti-HSV-1 ou anti-HSV-2. Il est principalement utilisé pour déterminer :

- Le statut sérologique des patients notamment dans le cadre d'un bilan pré-greffe
- Le diagnostic d'une primo-infection
- L'existence d'un herpès génital à HSV-2 lorsqu'un diagnostic direct n'a pu être établi

6. Traitement antiviral

Aciclovir (ACV)

La principale molécule antivirale utilisée pour traiter les infections à HSV est l'**aciclovir** (ACV). C'est un **analogue nucléosidique acyclique de la guanosine** (acycloguanosine) qui **inhibe l'ADN polymérase virale** (Figure 6). L'ACV entre en compétition avec le nucléoside naturel et interrompt lors de son incorporation dans la chaîne d'ADN viral l'élongation de celle-ci. L'ACV doit être triphosphorylé pour être actif. La première phosphorylation est assurée par la thymidine kinase virale (TK), et les deux autres par des kinases cellulaires. De ce fait, l'ACV n'est actif que dans les cellules infectées ce qui explique notamment sa très faible toxicité. Après libération du pyrophosphate, la forme ACV-monophosphate est incorporée dans la chaîne d'ADN au moment de la réplication du génome viral et agit comme un terminateur de chaîne (incapacité à faire la liaison phosphodiester avec le nucléotide suivant) puisque le radical 3'OH est manquant (Figures 6 et 7). L'ACV, en tant qu'inhibiteur de la réplication de l'ADN viral, n'a pas d'action sur les virus latents dans les ganglions sensitifs, puisque leur ADN ne se réplique pas. Ainsi, l'ACV n'éradique pas l'infection, mais inhibe seulement la réplication virale lors de l'infection active. L'ACV est administré en perfusion IV dans les formes graves d'infection à HSV : encéphalite herpétique, herpès néonatal, eczéma herpétisé du nourrisson, hépatite herpétique. La posologie habituelle est de 10 mg/kg/8h (voire 15 à 20 mg/kg/8h) pendant au moins 14 jours. Il existe aussi des crèmes et des pommades ophtalmiques pour les applications locales.

Valaciclovir (VACV)

L'ACV a une très mauvaise biodisponibilité par voie orale. Il existe un promédicament de l'ACV, le valaciclovir (VACV), qui possède une biodisponibilité orale très supérieure à celle de l'ACV grâce au groupement d'ester L-valine associé (Figure 6). Il est indiqué pour le traitement curatif des herpès au niveau labial ou génital (1g/jour), ou pour le traitement préventif des herpès génitaux récidivants (au moins 6 poussées par an) (500mg /jour).

Autres inhibiteurs de l'ADN polymérase

Deux autres inhibiteurs de l'ADN polymérase (foscarnet et cidofovir) peuvent être utilisés, notamment en cas de résistance à l'ACV. Le foscarnet (FOS) est un analogue de pyrophosphate actif directement en inhibant le site de liaison du pyrophosphate sur l'ADN polymérase virale, et le cidofovir (CDV), un analogue nucléotidique de la cytidine qui doit être diphosphorylé par les kinases cellulaires. Les deux molécules sont administrées par voie IV et possèdent une néphrotoxicité importante (Figures 6 et 7).

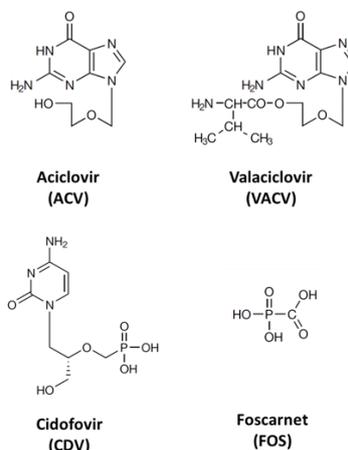


Figure 6. Antiviraux utilisés pour le traitement des infections à HSV

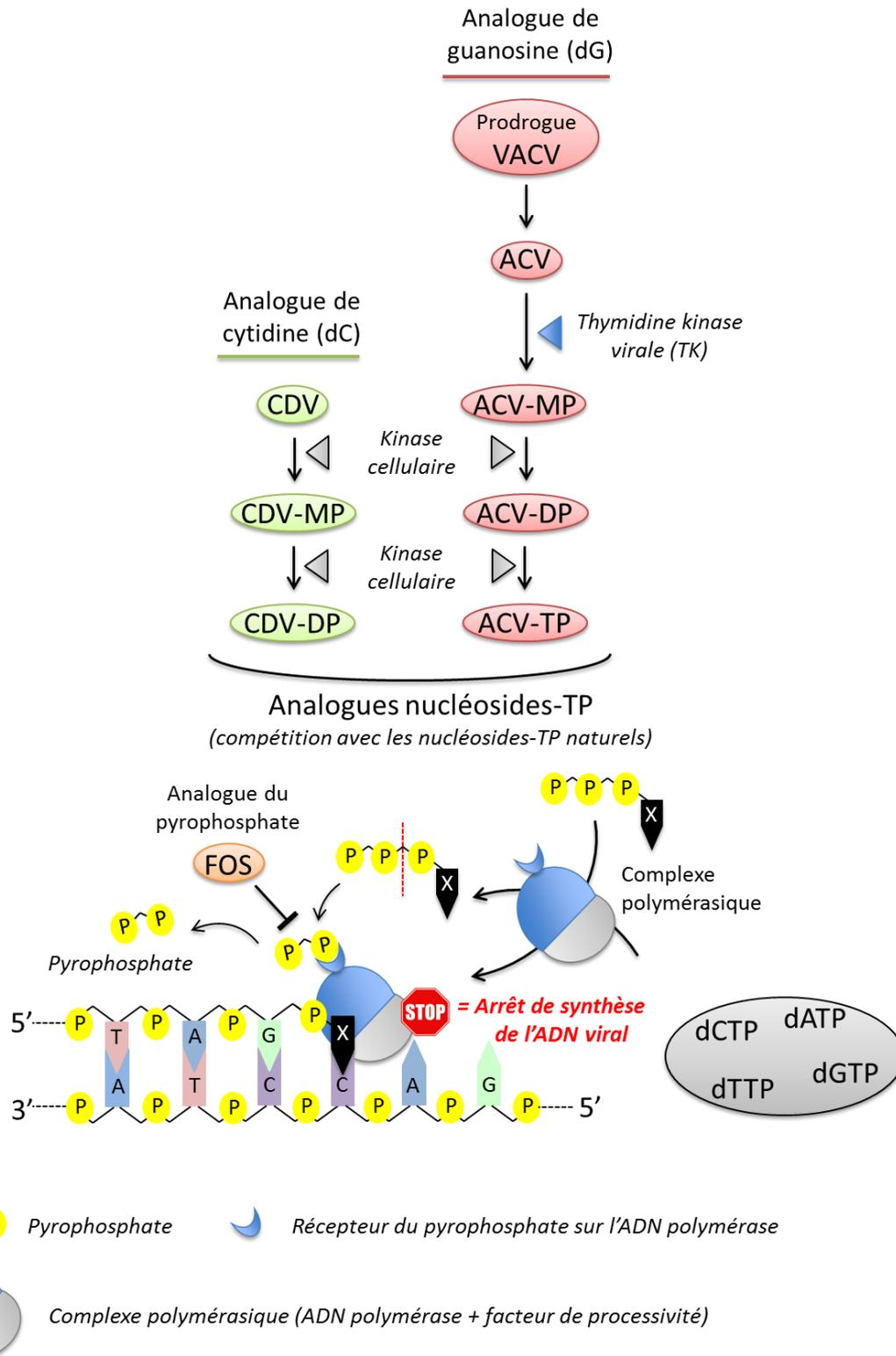


Figure 7. Mécanisme d'action des inhibiteurs d'ADN polymérase des HSV

P : phosphate ; DP : diphosphate ; MP : monophosphate ; TP : triphosphate ; CDV : cidofovir ; FCV : famciclovir ; PCV : penciclovir ; (V)ACV : (val)aciclovir ; FOS : foscarnet ; dCTP : déoxycytidine triphosphate ; dATP : déoxyadénine triphosphate ; dTTP : déoxythymidine triphosphate ; dGTP : déoxyguanosine triphosphate.

7. Prophylaxie-Vaccinations

Il est possible de mettre en place des traitements prophylactiques par VACV pour prévenir les infections à HV chez les patients greffés de cellules souches ou en fin de grossesse chez les femmes enceintes à risques de réactivation herpétique. Il n'existe actuellement pas de vaccin pour prévenir des infections à HSV.

8. Points clefs à retenir

- Il existe deux types antigéniques : le virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) et le virus herpes simplex de type 2 (HSV-2).
- Classiquement, le HSV-1 provoque l'herpès labial. Il peut être également responsable d'herpès génital. Le HSV-2 est une infection sexuellement transmissible à l'origine de l'herpès génital.
- Il existe des formes cliniques graves comme les méningo-encéphalites, les atteintes organiques (ex : hépatites et pneumopathies) et les formes oculaires. Il s'agit de virus opportunistes responsables chez les patients immunodéprimés de formes cliniques souvent plus sévères.
- Après la phase de primo-infection, les HSV persistent à vie chez l'hôte infecté sous forme latente. La phase de latence peut être interrompue par réactivations virales symptomatiques ou non, pouvant être à l'origine de la transmission de l'infection à un nouvel hôte.
- L'infection par le HSV-2 augmente le risque de contracter ou de transmettre l'infection à VIH.
- Le diagnostic des infections aiguës repose notamment sur la détection par PCR (amplification génique) du génome viral dans les échantillons cliniques. Le diagnostic indirect (sérologie) est utilisé notamment pour la détermination du statut immunitaire.
- L'aciclovir (ACV) est un antiviral très efficace et quasiment atoxique pour lutter contre les infections à HSV.
- Il existe de rares alternatives thérapeutiques (foscarnet [FOS] et cidofovir [CDV]) en cas de résistances des HSV à l'ACV.