

HERPES SIMPLEX

DEFINITION

Les virus *Herpes simplex* (HSV) font partie de la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Comme les autres herpès virus, les virions mesurent environ 150 nm et sont enveloppés. Le génome est un ADN bicaténaire linéaire et la réplication virale est intranucléaire. Il existe deux sérotypes (HSV-1 ou HHV-1 et HSV-2 ou HHV-2) qui ont une homologie génétique de plus de 50 %. Après la primo-infection, les HSV persistent à l'état latent comme tous les *Herpesviridae*. Le site de latence est situé au niveau du ganglion trijumeau pour HSV-1 et du ganglion sacré pour HSV-2. La réactivation survient à la suite d'une baisse de l'état général (fièvre, maladie infectieuse, immunodépression) ou de certains stimuli (rayons UV, stress...). La présence d'anticorps n'empêche pas la réactivation, ni l'infection par l'autre sérotype d'HSV.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

Le réservoir de virus est strictement humain. Les HSV sont relativement fragiles dans le milieu extérieur. Plus de 80 % des adultes possèdent des anticorps contre l'HSV-1. Ce virus provoque habituellement des lésions cutané-muqueuses au niveau de la sphère oropharyngée et de l'œil, la transmission s'effectuant par contact direct.

HSV-2 est classiquement responsable de l'herpès génital qui est une infection sexuellement transmise et dont la séroprévalence varie en fonction des populations étudiées (âge, comportement sexuel, niveau socio-économique) entre 10 et 50 %. La distinction entre herpès génital à HSV-2 et non génital à HSV-1 doit être relativisée puisque 50 % des herpès génitaux sont dus à HSV-1, surtout chez les adolescents et la jeune femme.

La transmission néonatale est possible. Elle survient au moment de l'accouchement si la mère est porteuse d'HSV au niveau des voies génitales.

■ CLINIQUE

■ Primo-infection par HSV-1

Elle est le plus souvent asymptomatique ou non spécifique. Elle peut cependant se traduire cliniquement chez l'enfant par une gingivo-stomatite, une angine, des lésions vésiculo-pustuleuses ulcérées, accompagnées de fièvre et de difficultés d'alimentation. La primo-infection à localisation oculaire est caractérisée par une kérato-conjonctivite accompagnée

d'une adénopathie pré-auriculaire. Dans ce cas, la guérison est lente (1 mois).

■ Primo-infection par HSV-2

Elle est inapparente dans 2 cas sur 3. L'expression clinique typique est une infection génitale aiguë, avec lésions vésiculo-pustuleuses localisées ou extensives, pouvant s'accompagner de douleurs locales, de dysurie, de fièvre et d'une adénopathie inguinale. La symptomatologie dure 15 jours à 3 semaines.

■ Primo-manifestation herpétique

Elle correspond au premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV-1 ou HSV-2 chez un sujet déjà préalablement infecté par l'autre type viral.

■ Les récurrences herpétiques

La réactivation virale ou récurrence, est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un sujet préalablement infecté par le même type viral. Il siège généralement dans le territoire où a eu lieu la primo-infection. Dans le cas de l'HSV-1, il s'agit le plus souvent du classique « bouton de fièvre », gênant mais bénin. La récurrence oculaire, par son caractère répétitif, peut conduire à une altération irréversible de la cornée, avec risque de cécité. L'herpès cutané, siégeant au niveau de la main ou d'un doigt, est moins fréquent. Il touche volontiers les sujets ayant un terrain allergique.

Les signes cliniques de l'herpès génital récidivant sont moins bruyants et plus brefs que lors de la primo-infection. Il s'agit le plus souvent d'un bouquet discret de vésicules génitales, voire d'une simple irritation.

Il faut noter le caractère souvent inapparent des récurrences herpétiques, génitales ou non, mais l'excrétion des virus est réelle, ce qui contribue à disséminer l'infection.

- **La méningo-encéphalite herpétique** est une forme gravissime d'infection à HSV-1, atteignant surtout l'adulte à partir de 50 ans. Bien que relativement rare, elle représente la première cause d'encéphalites aiguës nécrosantes dans les pays tempérés. Elle est consécutive, soit à une réactivation, soit à la recontamination par une souche virale antigéniquement différente de la souche résidente (réinfection exogène). Le début peut être brutal (fièvre, céphalées, confusion, crises comitiales) ou plus progressif. L'imagerie montre des lésions focalisées uni- ou bilatérales, de localisation temporale ou frontale. L'hyperlymphocytose du LCR est variable, parfois discrète. En l'absence de traitement, la nécrose due au virus et l'intensité de la réaction inflammatoire (œdème cérébral) peuvent aboutir au décès, ou induire de lourdes séquelles neurologiques.

La méningite récurrente de Mollaret est une méningite lymphocytaire récidivante à quelques mois ou années d'intervalle. Elle est toujours bénigne. Il s'agit d'une forme particulière de récurrence à HSV-2.

■ L'herpès néonatal

Le risque est majeur lorsqu'une primo-infection herpétique génitale survient au cours du dernier mois de grossesse, surtout peu avant ou au moment du terme, même en l'absence de lésions apparentes. Le nouveau-né s'infecte par voie ascendante en cas de rupture prématurée des membranes et surtout lors de l'accouchement. La maladie peut se présenter dès les premiers jours de vie sous forme septicémique gravissime (hépatite fulminante, méningo-encéphalite nécrosante, pneumopathie), souvent létale ou grevée de lourdes séquelles. Lorsque l'infection se manifeste plus tardivement, on observe essentiellement une encéphalite isolée. Enfin, dans le meilleur cas, l'infection néonatale est localisée à la peau, à l'oropharynx et/ou à l'œil. Les récurrences seront le plus souvent nombreuses.

L'herpès néonatal peut être provoqué par HSV-1 et HSV-2. Les formes graves seraient plus souvent dues à HSV-2.

■ L'infection herpétique de l'immunodéprimé

La gravité dépend du degré d'immunodépression. En général, les récurrences sont plus fréquentes et plus extensives. On peut observer une dissémination œsophagienne, pulmonaire ou une hépatite. L'encéphalite est rare.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

Diagnostic étiologique de lésions cutanéomuqueuses, génitales ou oculaires.

Diagnostic étiologique d'un syndrome neurologique (méningo-encéphalite).

Exploration d'une angine vésiculeuse.

Exploration d'une pneumopathie ou d'une symptomatologie digestive chez le sujet immunodéprimé.

Surveillance de la femme enceinte (cf paragraphe « indications et interprétations »).

Diagnostic étiologique d'une pathologie néonatale (forme septicémique, forme localisée).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

En fonction de la symptomatologie, les prélèvements peuvent être multiples : prélèvements cutanéomuqueux (peau, nasopharynx, œil, sphère génitale chez l'homme et la femme), sécrétions bronchiques, lavage bronchoalvéolaire, sang total prélevé sur EDTA ou citrate chez le nouveau-né, urines, LCR, biopsie hépatique...

La recherche des anticorps est réalisée sur sérum.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Signes cliniques, début des symptômes, notion de récurrence, statut immunitaire, séropositivité VIH éventuelle, état de grossesse, anomalies à l'imagerie ?

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ Examen histo-cytologique

Il s'agit de la mise en évidence par coloration, de grosses cellules rondes montrant des inclusions nucléaires et cytoplasmiques (cyto-diagnostic de Tzank, cellules de Unna). Cet examen n'est pas spécifique mais il peut avoir valeur d'orientation.

■ Détection d'antigènes viraux dans les cellules du prélèvement

Elle est réalisée par immunofluorescence, par exemple sur des frottis cellulaires réalisés à partir de prélèvements cutanéomuqueux, génitaux ou oculaires. On utilise le plus souvent des anticorps monoclonaux permettant de différencier HSV-1 et HSV-2.

■ Détection du génome viral

Elle est le plus souvent réalisée par PCR en temps réel. En fonction du choix des amorces et des sondes, elle permet soit de détecter un des virus du groupe des herpesvirus humains (PCR consensus HSV-Varicelle-CMV-EBV-Herpesvirus 6), soit HSV-1 et HSV-2, soit de différencier directement HSV-1 et HSV-2.

■ Isolement viral

Les HSV sont très facilement cultivables sur de nombreuses lignées cellulaires d'origine humaine et animale. L'apparition des lésions cellulaires est en général rapide (quelques heures à quelques jours en fonction de la concentration virale dans le prélèvement). On peut éventuellement accélérer la recherche par centrifugation du prélèvement sur la monocouche cellulaire, puis après 36 à 48 heures, révéler la présence d'HSV par un anticorps monoclonal marqué (fluorescence ou peroxydase).

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

Il existe deux types de tests : les tests sérologiques non spécifiques de type (ne distinguant pas les Ac anti-HSV-1 des anti-HSV-2) et les tests spécifiques de type.

La conférence de consensus de 2001 sur la prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immuno-compétent n'avait pas considéré la sérologie comme outil diagnostique pertinent, mais seuls étaient disponibles à cette époque les tests non spécifiques de type.

La sérologie non spécifique de type (recherche des anticorps IgG et IgM HSV1 + 2) est actuellement réalisée par ELISA ou immunofluorescence indirecte.

Au cours de la primo-infection herpétique, les Ac anti-HSV (non spécifiques de type) apparaissent, pour les IgM, dans un délai de 5 à 10 j après le contact infectant et, pour les IgG, en 1 à 2 semaines. Les IgM disparaissent en quelques semaines, tandis que les IgG persistent toute la vie. Certaines récurrences s'accompagnent de la réapparition des IgM, notamment chez l'immunodéprimé, mais la présence d'IgM ne signe pas obligatoirement une réactivation. Il faut toujours se méfier de l'existence d'une réactivité non spécifique (infection à EBV ou à virus varicelle-zona par exemple), surtout dans les valeurs faibles.

Différentes trousse de **sérologie spécifique de type** sont disponibles : celles utilisant un antigène recombinant doivent être privilégiées.

En cas de primo-infection, le délai de séroconversion varie entre 21 et 120 jours selon la trousse utilisée.

■ INDICATIONS ET INTERPRÉTATIONS

■ Diagnostic de la primo-infection herpétique

Le critère absolu est la détection du virus ou de ses composants au niveau d'une lésion, suivie du typage de la souche ; l'existence d'une séroconversion (absence d'Ac dans un prélèvement précoce, réalisé dès les premiers symptômes et présence d'Ac sur un prélèvement tardif) permet de poser le diagnostic de primo-infection ou primo-manifestation herpétique.

La sérologie non spécifique de type est donc utile pour le diagnostic de primo-infection herpétique en cas de séroconversion observée sur deux sérums distincts. La recherche des IgM doit être réservée aux seuls cas de suspicion de primo-infection et n'est interprétable que si une séroconversion est mise en évidence.

Il faut noter que l'intérêt de la sérologie non spécifique de type est d'une manière générale, limité. Une séropositivité permet simplement de dire qu'un sujet est infecté par HSV-1, HSV-2 ou les deux. Une séronégativité est plus intéressante (si la sensibilité du test utilisé est identique vis-à-vis des 2 virus) car elle permet d'exclure une étiologie herpétique dans un contexte d'ulcérations récurrentes.

■ Diagnostic d'une infection active

Il est préférable d'avoir recours à la recherche du virus ou de son génome, plus sensible et plus spécifique que la détection d'antigènes herpétiques.

En cas de symptomatologie neurologique, la détection de l'ADN viral dans le LCR (ou le tissu cérébral) est la technique de choix. En effet, la culture du virus à partir du LCR est souvent lente, ou infructueuse. La mise en évidence d'anticorps anti-herpétiques dans le LCR et le calcul de la charge immunitaire peuvent aider à étiqueter rétrospectivement une méningo-encéphalite.

Noter qu'un taux élevé d'interféron alpha dans le LCR peut orienter vers une atteinte virale neurologique, mais ne donne pas d'étiologie spécifique.

Pour le diagnostic d'herpès génital, si le diagnostic direct est difficile à mettre en œuvre ou mis en défaut, la sérologie spécifique de type peut aider. La détection d'Ac anti-HSV-2 permet d'établir le diagnostic d'infection génitale herpétique ; celle d'Ac anti-HSV-1 n'est pas contributive et seule une séroconversion HSV-1 permet de poser ce diagnostic si le contexte clinique est évocateur.

Chez la femme enceinte, la détermination du statut sérologique herpétique n'est pas actuellement recommandée de manière systématique. Toutefois, un dépistage sérologique peut être indiqué :

- en cas de récurrences d'ulcérations génitales non documentées microbiologiquement pour surveiller d'éventuelles récurrences en fin de grossesse (HSV-2) ;
- si le conjoint a un herpès génital, pour connaître le statut sérologique de la partenaire enceinte et déterminer si elle est exposée au risque de primo-infection ou primo-manifestation (si elle est séronégative ou sérodiscordante) ;
- si le conjoint a des ulcérations génitales d'étiologie inconnue, pour déterminer le statut sérologique des deux partenaires et prévoir des mesures de prévention (port du préservatif au cours du dernier trimestre de la grossesse, traitement antiviral chez le partenaire infecté, absence de rapport bucco-génital en cas de sérodiscordance HSV-1).

■ TRAITEMENT CURATIF

Le traitement anti-herpétique est le premier succès de la thérapeutique antivirale. Il a considérablement amélioré le pronostic de la méningo-encéphalite, de l'infection néonatale ou de celle de l'immunodéprimé. On utilise l'aciclovir ou le valaciclovir dont la biodisponibilité est meilleure. Malheureusement, l'émergence de souches virales génotypiquement résistantes a été observée.

Le traitement antiviral n'a que peu d'effet sur les récurrences herpétiques génitales ou non.

■ TRAITEMENT PREVENTIF

Malgré de nombreux travaux expérimentaux, il n'existe pas encore de vaccin contre les HSV.

Lors d'une infection herpétique cliniquement active, des mesures d'hygiène classique doivent être instaurées. Le personnel soignant, de crèche ou de maternité, présentant des lésions herpétiques digitales ne doit pas être en contact direct avec les enfants. En cas d'herpès labial, le port du masque est requis.

En cas de risque avéré d'herpès génital, le port du préservatif est fortement recommandé.

En présence d'une primo-infection génitale survenant chez une femme enceinte, la césarienne s'impose. Un traitement par aciclovir IV doit être administré au nouveau-né ainsi qu'à la mère lorsqu'une hépatite herpétique est à craindre chez elle.

Une récurrence d'herpès génital dans la semaine précédant le terme impose sans hésitation la césarienne, mais la prescription d'aciclovir est discutée.

Dans le cas le plus fréquent d'une femme enceinte (ou de son partenaire) ayant des antécédents d'herpès génital, l'accouchement par voie basse est licite. Dans ces deux cas, il faut rechercher une excrétion virale asymptomatique chez la mère (grandes et petites lèvres, endocol), et entreprendre une désinfection à la polyvidone iodée des voies génitales avant l'accouchement, et du revêtement cutané de l'enfant à la naissance, selon une méthode établie.

S'il n'y a pas d'herpès génital connu chez la femme en fin de grossesse, un examen gynécologique soigneux doit être pratiqué et une recherche de virus par culture ou par PCR doit être réalisée au moindre doute.

Le nouveau-né d'une femme enceinte suspecte d'herpès génital en fin de grossesse, même en l'absence de lésions cliniquement visibles, sera suivi cliniquement et virologiquement (prélèvements oro-pharyngés et oculaires) pendant les deux premières semaines.

POUR EN SAVOIR PLUS

- *Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent*. Conférence de consensus, Société française de dermatologie; novembre 2001.
 - Le Goff J., *Difficultés d'interprétation de la sérologie herpétique*, Revue francophone des laboratoires 2008 ;406 :61-66.
 - Société française de microbiologie, *Virus Herpes Simplex*, In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :601-5.
-