

Infections à Herpes Simplex virus

1.0

ANNE GOFFARD
UNIVERSITÉ LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE LILLE
ANNE.GOFFARD@UNIV-LILLE2.FR

Objectifs



Ce cours est tiré de l'enseignement de virologie de la faculté de pharmacie de Lille, destiné aux étudiants de 5ème année qui préparent le concours de l'Internat en pharmacie.

Herpes simplex 1 & 2

| | |
|--|----|
| Taxonomie et structure | 7 |
| Épidémiologie des infections par les HSV | 8 |
| Tableaux cliniques des infections par HSV-1 et HSV-2 | 9 |
| Diagnostic biologique des infections par les HSV | 12 |
| Prise en charge thérapeutique et prévention des infections herpétiques | 14 |

A. Taxonomie et structure

Les Herpes Simplex 1 et 2 appartiennent :

- à la famille des *Herpesviridae*,
- à la sous-famille des *Alpha – Herpesvirinae*,
- au genre *Herpes Simplex 1 et 2* (HSV-1 et HSV-2).

Ce sont des virus à ADN double brin linéaire, à capsidie icosaédrique et enveloppés.

1. Latence des HSV

Après une **primo-infection**, le plus souvent asymptomatique, le **virus persiste indéfiniment** dans l'organisme.

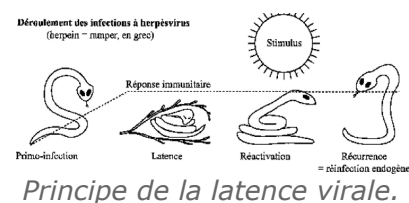
La plupart des protéines virales ne sont plus synthétisées et le génome viral s'associe aux chromosomes humains.

Lors d'une **immunodépression** (quelle qu'en soit sa cause) même passagère, la réplication virale peut reprendre : des protéines virales sont de nouveau synthétisées et des particules virales de nouveau produites par les cellules infectées. On parle de **réactivation virale**.

Cette réactivation peut être asymptomatique : la personne ne présente aucun signe clinique mais produit du virus et peut donc être contagieuse. Parfois, les réactivations sont cliniquement parlantes, on parle de récurrence.

Sites de la latence :

- Pour les HSV1/2, le siège de la latence sont des ganglions sensitifs latéro-vertébraux du territoire de la primo-infection (virus dermoneurotropes).



2. Réplication des Herpes Simplex 1 et 2

Lors d'une primo-infection, le virus va infecter les **cellules épithéliales**, ce sont les glycoprotéines d'enveloppes qui servent à l'attachement du virus à sa cellule-cible.

Après **fusion** de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique de la cellule-cible, la capsid est libérée dans le cytoplasme de la cellule infectée. Elle va alors **migrer jusqu'au noyau** et s'attacher à un pore nucléaire.

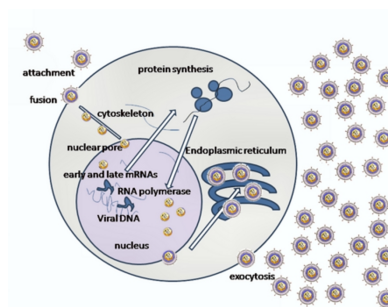
Au niveau du pore nucléaire, la capsid se décompose et l'**ADN viral entre dans le noyau de la cellule**.

Dans le noyau de la cellule infectée, la **transcription des gènes viraux** commence avec la synthèse d'ARN messagers viraux. Ces ARNm migrent ensuite vers le cytoplasme pour permettre la synthèse des protéines virales. En parallèle, dans le noyau, se fait la **réplication de l'ADN viral**.

Une fois synthétisées dans le cytoplasme de la cellule infectée, **les protéines virales reviennent dans le noyau** où se fait l'assemblage des nouveaux virions.

Les nouveaux virions bourgeonnent à travers la membrane nucléaire. En transitant par le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi de la cellule infectée, les nouveaux virions terminent leur maturation protéique.

Enfin, les nouveaux virions matures sortent de la cellule infectée par **exocytose**.



Cycle de réplication de l'HSV-1.

B. Épidémiologie des infections par les HSV

Les infections par les herpes simplex sont très fréquentes et ubiquitaires. On les répartie en deux territoires :

- HSV-1 : au-dessus de la ceinture. Les infections à HSV-1 donne par exemple des gingivo-stomatites et des méningo-encéphalites herpétiques.
- HSV-2 : au-dessous de la ceinture : les infections à HSV-2 sont responsables de l'herpès génital.

Attention, cette répartition est schématique et on peut retrouver un herpès de type 2 responsable d'une méningo-encéphalite ou un herpès de type 1 responsable d'un herpès génital...

Une même personne peut être infectée par un HSV-1 et par un HSV-2 même s'il existe une immunité croisée qui est partielle.

1. Epidémiologie

À l'âge adulte, dans le monde, un milliard d'adultes seraient infectés.

- 70 à 95 % des gens ont une sérologie positive à HSV-1,
- 10 à 60 % une sérologie positive à HSV-2.

La prévalence de l'infection par les Herpes simplex est fonction des conditions d'hygiène des populations.

En France : 10 millions de personnes souffrent d'infections herpétiques.

- 40 à 60% des adultes sont porteurs d'HSV-1 alors que moins de 20% des enfants de 5 ans ont été infectés. Dans certains pays d'Afrique, plus de 95% des adultes sont contaminés.
- L'HSV-2 infecte 17% des adultes alors que dans certains pays d'Afrique, 90 à 95% des adultes sont contaminés.

2. Transmission des HSV-1 et 2

Les Herpes Simplex se transmettent par **contacts étroits** entre une personne contaminée et une personne saine. Comme ce sont des virus latents, la personne contaminée peut transmettre le virus sans présenter de signes cliniques qui pourraient l'alerter...

Les Herpes Simplex sont présents dans la salive, les sécrétions sexuelles, les larmes, le liquide céphalo-rachidien et au niveau des lésions.

Les Herpes simplex sont donc transmis par :

- les **rapports sexuels non protégés** (les préservatifs ne protègent pas totalement contre les hereps simplex),
- les **baisers**,
- les **contacts avec les lésions**,

Enfin, il peut être transmis **lors de l'accouchement**, d'une mère infectée à l'enfant lors de son passage dans la filière génitale. Cette transmission est possible si le virus se multiplie au niveau génital au moment de l'accouchement.

C. Tableaux cliniques des infections par HSV-1 et HSV-2

1. Primo-infections à HSV-1

Gingivo-stomatite herpétique

En France, la primo-infection par HSV-1 survient entre 6 mois et 1 an. Dans 85 à 90% des cas, primo-infection est inapparente. La transmission du virus, à ces âges, se fait par voie salivaire ou par contact avec des lésions. Dans 10 à 15% des cas, la primo-infection se traduit par une **gingivo-stomatite herpétique**. Après une incubation de 3 à 6 jours, on constate :

- des douleurs de la bouche associées à une dysphagie et une hypersialorrhée. A ce stade, l'enfant est fatigué, grognon et souvent fébrile à 39°C.
- Ensuite apparaissent des vésicules endobuccales très douloureuses, groupées en bouquets, qui évoluent vers des érosions polycycliques. Ces lésions siègent au niveau des gencives, de la muqueuse buccale, sur la face interne des joues et même au niveau de a gorge.
- De la fièvre, à 39°C et des adénopathies cervicales sont présentes.

Les lésions persistent 7 à 10 jours, en l'absence de traitement.

Kérato-conjonctivite à HSV-1

Dans un contexte de malaise généralisé avec une adénopathie péri-auriculaire et de la fièvre à 39°C, on observe :

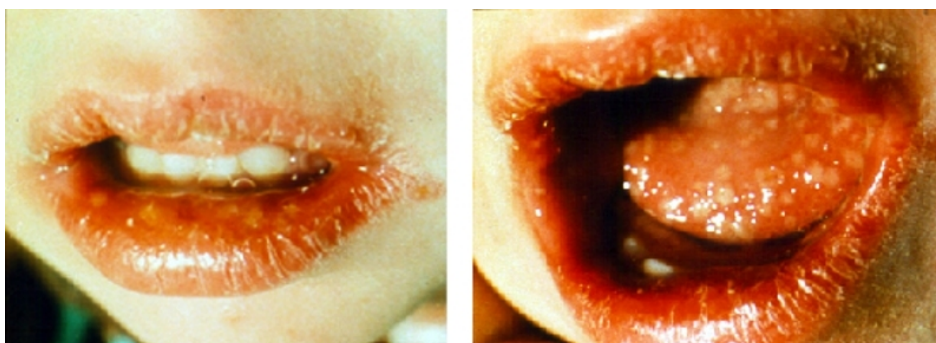
- une **conjonctivite** et

- une **kératite** : infection de la cornée.

L'atteinte est souvent unilatérale et nécessite toujours un **avis spécialisé d'un ophtalmologiste**.

La gravité de cette pathologie est liée au risque de taie cicatricielle (cicatrice sur la cornée avec amputation du champ visuel), au risque de surinfection bactérienne.

Quelquefois, ce tableau peut être dû à un HSV-2.



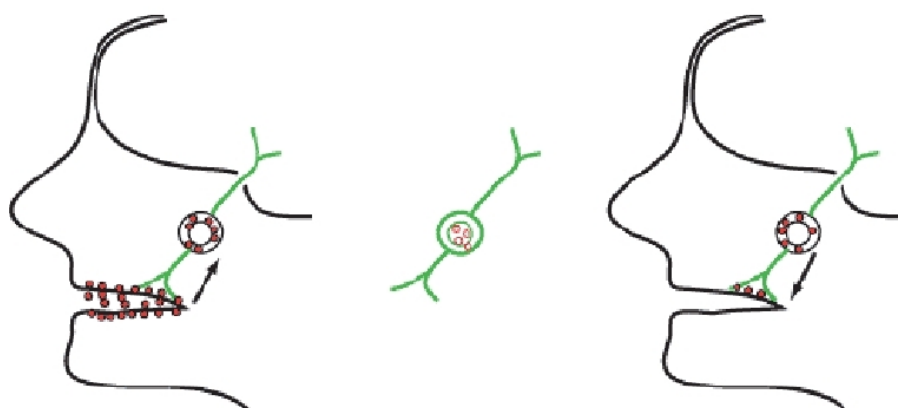
Gingivo-stomatite herpétique

2. Récurrences à HSV-1

Après une primo-infection, les virus colonisent les ganglions sensitifs du territoire (figure : physiopathologie ds infections orales à HSV-1). A l'occasion de divers stimuli, les virus regagnent le territoire de la primo-infection et peuvent être à l'origine de lésions. Les stimuli à l'origine des récurrences sont multiples :

- Fièvre quelle qu'en soit l'origine, infections bactériennes ou virales,
- Exposition aux UVs, menstruations, grossesse ...
- Facteurs psychologiques : stress, fatigue, contrariétés...
- Immunodépression quelle que soit sa cause

Infection orale par HSV-1



Physiopathologie des infections orales par HSV-1.

Lors d'une récurrence, on observe une éruption vésiculeuse inflammatoire et douloureuse en général moins étendue et moins douloureuse que lors de la primo-infection. La fièvre est le plus souvent absente, une adénopathie cervicale peut être observée.

3. Primo-infections à HSV-2

L'herpès génital est principalement dû à l'HSV-2. Dans 2/3 des cas, la primo-infection est asymptomatique. Dans 1/3 des cas, elle est cliniquement parlante :

- Présence de vésicules génitales regroupées en bouquets, douloureuses, inflammatoires.
- Fièvre modérée et adénopathies inguinales viennent compléter le tableau.

Le tableau évolue en 10 à 15 jours, en l'absence de traitement.

4. Récurrences d'herpès génital

Après la primo-infection, le virus vont coloniser les ganglions sacrés où va s'établir la latence. Lors de récurrences, on pourra observer :

- un herpès génital en général moins douloureux, moins étendu que lors de la primo-infection et évoluant sur 5 à 7 jours.
- le risque de la latence de l'herpès 2 est liée à l'excrétion asymptomatique de virus : on parle de « contamination innocente ». Le patient excrète du virus sans aucun signe clinique qui pourrait l'alerter. Le risque de contamination de son partenaire sexuel est alors importante.

5. Herpès néo-natal

L'herpès néo-natal est directement lié à l'herpès génital maternel. Il peut survenir dans différentes situations que nous allons développer. L'herpès néo-natal touche 1 à 5 pour 10 000 grossesses chaque année en France. Quatre situations maternelles au moment de l'accouchement peuvent être à l'origine de cette infection :

1. **Primo-infection génitale dans le mois précédant l'accouchement.**
 - Cette situation est relativement rare mais assez simple à prendre en charge puisque la femme enceinte comme le clinicien sont alertés par les signes cliniques.
 - Le risque d'atteinte du nouveau-né est de 75%.
 - La confirmation virologique du diagnostic est impérative ainsi que la mise en place d'un traitement dont l'objectif est l'éradication virale au moment de l'accouchement.
2. **Herpès génital récurrent avec des lésions.** Comme précédemment, cette situation est simple à prendre en charge. Le risque d'atteinte de l'enfant est de 2 à 5%. En effet, l'enfant à naître est en partie protégé par les anticorps maternels dans la synthèse est réactivée lors des récurrences.
3. **Antécédents d'herpès génital sans lésion.** Cette situation présente un risque important lié à l'excrétion silencieuse de virus lors d'une récurrence. Le risque d'atteinte de l'enfant est de 1/1000 naissances.
4. **Femmes sans antécédent clinique et sans lésion.** Cette situation est de loin la plus fréquente puisqu'elle représente les 2/3 des herpès neo-nataux.

Tableaux cliniques chez le nouveau-né.

Dans les 3 à 8 jours suivants la naissance, des lésions d'herpès apparaissent chez l'enfant dans un contexte fébrile. Les atteintes peuvent être localisées au niveau :

- **cutanéomuqueux** sous la forme d'une éruption vésiculaire inflammatoire et douloureuse souvent généralisée au visage mais pouvant aussi toucher l'ensemble du corps. Cette forme évolue simplement sous traitement.
- **oculaire** sous la forme d'une kératite. Le pronostic visuel peut être engagé et la prise en charge par un spécialiste est obligatoire.
- **neurologiques** avec une méningo-encéphalite. Les séquelles neurologiques

peuvent subsister dans près de 70% des cas.

- enfin, dans de rares cas, une **infection herpétique disséminée** peut être observée avec une atteinte cutanée importante associée à une atteinte polyviscérale (neurologique, hépatique, pulmonaire...). La mortalité de cette forme est importante.

6. Infections graves par les virus herpétiques

Méningo-encéphalite herpétique de l'adulte :

Elles sont due à HSV-1 ou 2, elles surviennent soit lors d'une primo-infection soit lors d'une récurrence herpétique.

Elles sont liées à la **multiplication intracérébrale** du virus. Le plus souvent, c'est le lobe temporal de l'encéphale qui est atteint.

Les méningo-encéphalites herpétiques représentent 50 à 100 cas/an.

On observe un tableau de méningo-encéphalite fébrile associant :

- fièvre élevée à 40°C,
- signes neurologiques et crises convulsives,
- troubles de la conscience +++ d'intensité variable.

Devant un tel tableau, le diagnostic virologique est urgent de même que la prise en charge thérapeutique.

La gravité de ce tableau est lié à ses séquelles :

- dans 1/3 des cas, guérison sans séquelle,
- dans 1/3 des cas, guérison avec séquelles neurologiques
- dans 1/3 des cas, décès.

Herpès chez les immunodéprimés :

Lors d'une immunodépression en général liée à une chimiothérapie anticancéreuse, une greffe ou un stade SIDA avancé, la survenue d'une infection herpétique ou d'une récurrence donne un tableau d'herpès cutanéomuqueux extensif :

- Ulcérations buccales, génitales,
- Trachéite, oesophagite...
- Dissémination de l'infection

Chez les grands brûlés, le risque de dermatose sévère est important.

D. Diagnostic biologique des infections par les HSV

Le diagnostic biologique n'est pas systématique.

Indications du diagnostic virologique des infections herpétiques :

- Herpès labial : NON,
- Herpès génital nécessite une confirmation virologique surtout en cas de projet de grossesse,
- Prévention de l'herpès néo-natal en cas d'antécédents connus chez la mère,
- Toutes les formes graves Le but du diagnostic est de mettre en évidence le virus, des protéines virales ou du génome viral dans les lésions observées.

1. Échantillons biologiques

Sang (sang total ou sérum) : recherche d'anticorps, recherche d'ADN viral

Ecouvillonnage de lésions cutanées (génitales, oro-pharynx...) : recherche d'ADN viral, isolement viral en culture cellulaire.

LCR,

Orifices du nouveau-né : oreilles, nez, œil, gorge, vulve...

2. Diagnostic direct

Recherche de génome viral : PCR qualitative, quantitative, discriminant HSV-1 et 2.

Recherche d'antigène viraux : par ELISA (moins sensible que la PCR), ou par IF (discrimination HSV-1 et 2).

Recherche de virus par culture cellulaire : culture facile avec apparition d'un ECP en 24 à 48h. Confirmation et typage par IF ou PCR.

3. Diagnostic indirect

Recherche d'anticorps spécifiques :

- IgG (HSV1 et 2) pour un contrôle d'immunité post-infectieuse.
- La recherche d'IgM a peu d'intérêt en raison de la facilité du diagnostic direct.

4. Diagnostic différentiel

Avec les autres virus responsables d'éruption vésiculeuses (VZV, entérovirus), dermatophytes (herpes circiné),

Avec les virus responsables d'encéphalites (CMV, fièvres hémorragiques, JCV),

Avec les virus responsables de méningites (entérovirus).

5. Stratégies de diagnostic des infections herpétiques

Infection à HSV (génitale par exemple)

- L'isolement viral en culture cellulaire est la technique de référence
 - La recherche d'antigènes viraux par IF peut être difficile à interpréter. Elle n'est donc pas utilisée dans ce cadre. L'IFI sert à typer le virus en cas de présence d'ECP.
- La présence du virus au niveau de lésions est fortement évocateur,
- L'excrétion de virus dans la salive lors d'un syndrome encéphalitique ne signe pas une origine herpétique ! C'est pour cela que ça ne sert pas à grand chose d'aller chercher un HSV dans la salive...

Méningo-encéphalite herpétique

C'est une urgence biologique (et thérapeutique)

- Il repose sur la détection d'ADN de HSV dans le LCR par PCR.
- En cas de forte suspicion, un examen négatif doit être refait quelques jours après.

Recherche d'une excrétion asymptomatique génitale chez femme enceinte

- L'isolement viral par culture cellulaire reste la référence.
- La recherche de génome viral par PCR peut être une alternative.
- La conduite à tenir chez la femme enceinte en absence de lésion reste sujet à controverse.

E. Prise en charge thérapeutique et prévention des infections herpétiques

1. Prévention des infections herpétiques

Pas de vaccin disponible actuellement.

- Traitement prophylactique des récurrences
 - Si > 6 récurrences/an, Valaciclovir (Zelitrex) P.O pendant 6 à 12 mois
 - N'entraîne pas l'éradication virale
- Prévention de la transmission
 - Préservatif,
 - Abstinence lors des poussées
- Prévention herpès néo-natal non consensuelle

2. Molécules anti-herpétiques

Acycloguanosine ou aciclovir (ACV, Zovirax®)

C'est un **analogue de la guanosine** qui doit être **triphosphorylé** pour être actif. Cette prodrogue inhibe la synthèse d'ADN viral par l'ADN polymérase virale.

L'aciclovir subit une première phosphorylation par une **thymidine kinase virale**. Ensuite, les deux phosphorylations suivantes sont réalisées par des kinases cellulaires.

La forme triphosphorylée a un effet terminateur de chaîne qui inhibe la polymérase virale.

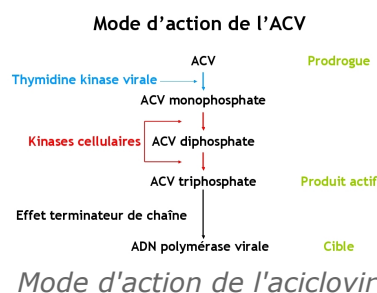
La molécule cible donc les cellules infectées uniquement.

- Administré en IV (formes graves)
- Per os (affections moins sévères)
- Applications oculaires

Effets indésirables et CI :

Étant donné que l'aciclovir peut être incorporé dans l'ADN cellulaire, il est un **mutagène** de chromosome : sa prescription doit être **évitée chez la femme enceinte**. Cependant, il n'a jamais montré d'effet tératogène ou carcinogène.

Les effets indésirables les plus courants sont : une **irritation locale** ou une



sensation de piqûre ou de brûlure au niveau de la zone d'application de la pommade, et des **céphalées** lors de la prise par voie orale.

La résistance à l'aciclovir évolue assez rapidement, bien que ceci ne gêne pas son utilisation clinique. Les formes résistantes sont le plus souvent des virus ayant subi une mutation de leur thymidine kinase ou de leur ADN polymérase.

Valaciclovir (Zelitrex)

- Per os
- Biodisponibilité orale 5 fois plus élevée que celle de l'ACV

Famciclovir (Oravir)

Prodrogue du Penciclovir. Analogue acyclique de la guanosine phosphorylée par les TK cellulaires, activité de perturbation de l'élongation.

Administration per os.

Molécules utilisées en seconde intention

Foscarnet (acide phosphonoformique, Foscavir) : analogue du pyrophosphate, inhibe directement l'ADN polymérase virale. Administration IV.

Cidofovir (Vistide) : Analogue monophosphorylé de la cytosine, agit sous forme triphosphorylée (indépendante de la TK). Administration IV.

Ces molécules sont **néphrotoxiques**.

3. Stratégies thérapeutiques

a) Traitement de la méningo-encéphalite herpétique

Le traitement est une urgence thérapeutique, il est administré dès que le diagnostic est suspecté et au moins jusqu'à l'obtention des résultats de la PCR

- Aciclovir (Zovirax) i.v. : 10 mg/kg toutes les 8h
- Si la PCR confirme l'infection à HSV, le traitement est poursuivi pendant 21j.

La rapidité de traitement conditionne l'évolution de la maladie.

b) Traitement de la gingivo-stomatite herpétique

- **Traitement spécifiques :**
 - ACV i.v. si la voie orale n'est pas possible
 - Relais par voie orale Valaciclovir (Zelitrex)
 - Durée totale du traitement : 10 j.
- Bains de bouche avec eau bicarbonatée
- Application locale de Xylocaïne gel (attention : Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans)
- Antalgiques :
 - Paracétamol (Doliprane, Efferalgan) suspension buvable 2.4% : 60 mg/kg/24h en 4 à 6 prises
 - Paracétamol comprimés : 1 à 4 g/j
- Aliments froids semi-liquides. Éviter les aliments acides...

c) Traitement de l'herpès oculaire

- Avis ophtalmologique en urgence
- **Contre-indication absolue à la corticothérapie**

Herpes simplex 1 & 2

- Traitement spécifique :
 - ACV (Zovirax crème 5%) 5 fois/j pendant 5 à 10 j
 - Sous pansement occlusif