

# Infections à herpes virus de l'adulte immunocompétent (84)

Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale  
Juin 2003

## Pré-Requis :

Cours de bactériologie et virologie du PCEM

## Résumé :

La famille des Herpes viridae ,possédant des caractères morphologiques et physiopathologiques similaires, est subdivisée en trois sous-familles selon les homologies de leur ADN : les Alphaherpes viridae (HSV-1 ,HSV-2 responsables de lésions cutanées ou muqueuses et VZV dont on admet que la plupart du temps la varicelle constitue la primo-infection et le zona la réinfection d'origine endogène), les Betaherpes viridae (CMV se manifestant chez l'immunocompétent uniquement par une fièvre isolée et HHV-7 responsable chez l'enfant de l'exanthème subit) et les Gammaherpes viridae (EBV entraînant la mononucléose infectieuse, HHV-7 au pouvoir pathogène non clairement établi et HHV-8 dont est imputable la maladie de Kaposi).

## Mots-clés :

Encéphalite, Varicelle, Zona

## 1. Herpes simplex virus

### 1.1. Physiopathologie

L'homme est le seul réservoir de ce virus très fragile, transmis par contact direct cutanéomuqueux (baisers, relations sexuelles, passage de l'enfant dans la filière génitale, lésions cutanées). Le passage transplacentaire et dans le lait est rare.

Deux voies de diffusion sont possibles :

- Propagation le long des troncs nerveux le plus souvent, vers les ganglions sensitifs spinaux, exceptionnellement vers la moelle, les méninges, l'encéphale.
- Rarement, voie hématogène.

Sous l'influence de nombreux facteurs (soleil, stress, règles, rapports sexuels, baisse de l'immunité à médiation cellulaire, infections à pneumocoque, méningocoques, spirochètes) la réplication virale peut se produire et le virus cheminer par voie nerveuse centrifuge vers la peau ou certains organes (poumons, foie, tube digestif, rarement le cerveau).

Il peut exister une excrétion virale asymptomatique en dehors des poussées cliniques.

L'incubation, lors de la primo-infection est de 2 à 12 jours.

## 1.2. Epidémiologie

### 1.2.1. HSV-1

L'infection survient au cours des premières années de la vie ; 80 % des enfants de plus de 5 ans ont des anticorps. 90 % des adultes sont porteurs d'anticorps.

### 1.2.2. HSV-2

La séroprévalence pour l'adulte est de l'ordre de 15 à 20 %. Elle est beaucoup plus élevée chez certaines populations à risque (antécédents de MST, prostitution, infection à VIH, homosexualité).

## 1.3. Clinique

### 1.3.1. Infection à HSV-1

#### 1.3.1.1. Gingivostomatite aiguë

Elle témoigne habituellement d'une primo-infection chez l'enfant de 1 à 4 ans, mais les récurrences ultérieures sont possibles.

Elle se caractérise par une dysphagie, avec des ulcérations atteignant diffusément les muqueuses jugales, gingivales, amygdaliennes et pouvant déborder sur les lèvres et le menton.

Elle s'accompagne d'une fièvre élevée, d'adénopathies sous angulo-maxillaires.

La surinfection, notamment à levures, est possible.

La guérison spontanée est de règle en une quinzaine de jours.

#### 1.3.1.2. Manifestations ophtalmologiques

Elles peuvent témoigner d'une primo-infection.

La kératite herpétique est le plus souvent une manifestation de récurrence, avec risque de retentissement à long terme sur la vision.

Il peut s'agir de :

- Ulcération dendritique de la cornée, (unilatérale, avec sensation de corps étranger, larmoiement, photophobie, érosion superficielle en carte de géographie à la lampe à fente)
- Conjonctive folliculaire (habituellement unilatérale, d'évolution bénigne)
- Kératite (dite primitive, de l'enfance, et qui est souvent bénigne)
- Ulcération profonde disciforme de la cornée
- Kératite superficielle avec éventuellement ulcérations dendritiques et atteinte stromale.

### *1.3.1.3. Encéphalite herpétique*

Typiquement, elle réalise chez l'adulte jeune une encéphalite aiguë nécrosante temporale, conséquence d'une primo-infection ou d'une récurrence.

L'évolution spontanée est gravissime : 80 % de mortalité, séquelles très graves chez les patients survivants.

Début rapide (moins de 48 heures), avec fièvre à 40° C, céphalées, troubles du caractère, troubles phasiques et de mémoire.

A la phase d'état : obnubilation jusqu'au coma, hémiplégie, crises convulsives...

Les examens complémentaires objectivent :

- Fond d'œil : normal ou montrant un œdème papillaire
- Scanner cérébral : on retrouve une zone hyperdense, correspondant à la nécrose, dans la région temporale, sans coque, avec un œdème périlésionnel important et éventuellement une déviation des structures médianes.
- Ponction Lombaire : elle révèle une glycorachie ,en règle normale voire discrètement abaissée, une protéinorachie modérément élevée (ne dépassant pas 1g/l), une lymphocytose souvent modérée (n'excédant pas 500 éléments/mm<sup>3</sup>). La PCR-HSV est l'examen le plus rapide pour établir le diagnostic (et possède la meilleure valeur prédictive positive), la recherche d'HSV par culture dans le LCR est le plus souvent décevante.
- EEG : il est très évocateur en montrant des cycles périodiques (de 1 à 4 secondes) en région temporale. Mais il peut être normal ou ne montrer que des ondes lentes diffuses temporales ou frontales.
- IRM : elle met en évidence, plus précocement que le scanner, des zones hypodenses prenant le contraste en périphérie dans les zones temporales, frontales ou occipitales.

### *1.3.1.4. Autres manifestations*

Panaris herpétique : aspect vésiculeux, le plus souvent au niveau de l'index de la main dominante.

Angine herpétique : rare, souvent confondue avec l'herpangine.

## *1.3.2. Infection à HSV-2*

### *1.3.2.1. Primo-infection génitale*

- incubation de 2 à 7 jours
- vésicules sur fond érythémateux, pouvant persister plusieurs jours chez l'homme, s'ulcérant très rapidement chez la femme, puis ulcérations douloureuses, recouvertes d'un exsudat crémeux.
- localisées chez l'homme sur le gland et le corps du pénis ,chez la femme sur la vulve, le périnée ,les fesses ,le col de l'utérus et le vagin avec souvent des leucorrhées , mais localisations extra-génitales possibles.
- associées à de la fièvre, un malaise général, des adénopathies inguinales sensibles , dysurie et rétention d'urine en cas d'atteinte urétrale, rétention d'urine ,constipation ,névralgie en cas de radiculomyélite sacrée.
- la cicatrisation totale des lésions peut prendre plusieurs semaines.

### *1.3.2.2. Herpès génital récurrent*

- prodromes durant quelques heures avec douleurs, brûlures, prurit ,picotements
- à la phase d'état, vésicules-ulcérations chez l'homme le plus souvent sur le gland et le corps du pénis, chez la femme principalement sur les petites et grandes lèvres et le périnée. Il existe une adénopathie satellite.
- la température est normale ou peut s'élever jusqu'à 38° C.
- la guérison se fait en 7 à 10 jours.
- porteurs contagieux et asymptomatiques fréquents.

### *1.3.2.3. Herpès anal et péri anal*

- principalement lié à HSV-2.
- il se manifeste par de la fièvre, des malaises, des frissons associés à des douleurs, du prurit, des ténésmes et une dysurie.
- on retrouve à l'examen des vésicules et/ou des ulcérations cryptiques confluentes péri-anales, sur une muqueuse hyperhémiee, avec des adénopathies inguinales bilatérales, et un écoulement anal.
- la guérison se fait en 1-3 semaines avec risque de surinfection bactérienne.

## 1.4. Diagnostic

### *1.4.1. Cytodiagnostic rapide*

Technique peu sensible et non spécifique d'HSV, elle a été abandonnée. Elle repose sur la mise en évidence de cellules géantes ou d'inclusions intranucléaires.

Mise en évidence des antigènes viraux :

Ils sont repérables par immunofluorescence électronique en immunofluorescence directe sur biopsie ou sur frottis de lésion érosive ou vésiculobulleuse.

Cette méthode est rapide mais d'un coût élevé et difficile à mettre en œuvre en pratique.

### *1.4.2. Isolement viral*

C'est la méthode de référence.

La recherche de l'effet cytopathogène se fait sur des cellules sensibles. Le délai de réponse est long (3 semaines), mais la recherche d'antigènes viraux dans le milieu de culture est possible après quelques heures.

### *1.4.3. PCR*

Cette méthode consiste à amplifier une faible quantité initiale d'ADN du virus ,elle a le mérite d'une grande rapidité et d'une bonne valeur prédictive positive.

#### *1.4.4. Sérologie*

Son intérêt est surtout épidémiologique.

#### *1.4.5. Examen anatomopathologique*

### **1.5. Traitement**

#### *1.5.1. Traitement curatif*

##### *1.5.1.1. Gingivostomatite aiguë*

- évolution spontanément favorable
- nécessite hydratation régulière par voie orale (hospitalisation pour une voie intraveineuse dans de rares cas), bains de bouche avec aspirine et eau bicarbonatée, aliments froids et semi-liquides.

##### *1.5.1.2. Herpès génital*

Utilisation de l'Aciclovir ou du Valaciclovir (cf. tableau)

##### *1.5.1.3. Herpès cornéen*

- il constitue une contre-indication absolue à la corticothérapie et aux anesthésiques locaux et nécessite un avis ophtalmologique.
- il peut être traité par Aciclovir en pommade ophtalmique à raison de 5 applications par jour sous pansement occlusif, pendant 5 à 10 jours ,mais une kératite profonde nécessite un traitement par Aciclovir par voie intraveineuse.

##### *1.5.1.4. Encéphalopathie herpétique*

- c'est une urgence thérapeutique
- on doit avoir recours à l'Aciclovir par voie intraveineuse (cf. tableau)

#### *1.5.2. Traitement préventif*

Il peut être proposé en cas de plus de 6 récurrences annuelles d'herpès génital ou cutanéomuqueux.

Il supprime les poussées d'herpès ou réduit très nettement leur fréquence pendant la durée du traitement, mais ne permet pas d'éradiquer le virus.

Ce traitement utilise l'Aciclovir ou le Valaciclovir.

| <b>T2 : Antiviraux antiherpétiques</b>             |                        |                                       |             |                     |
|--|------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|
|  |                        | <b>Posologie quotidienne</b>          | <b>voie</b> | <b>durée (jour)</b> |
| <b>Aciclovir (Zovirax®)</b>                        |                        |                                       |             |                     |
| <b>Herpès génital</b>                              | Primo-infection        | 200 mg x 5                            | orale       | 10                  |
|  |                        | 5 mg/kg/8 h                           | IV          | 5                   |
|  | Récurrence             | 200 mg x 5                            | orale       | 5                   |
|  | Traitement préventif   | 400 mg x 2                            | orale       | plus de 6 à 9 mois  |
| <b>Herpès cutanéomuqueux patient immunodéprimé</b> |                        |                                       |             |                     |
|  |                        | 200-400 mg x 5<br>ou 5 à 10 mg/kg/8 h | orale<br>IV | 10<br>10            |
| <b>Valaciclovir (Zélitrex®)</b>                    |                        |                                       |             |                     |
| <b>Herpès génital : adulte non immunodéprimé</b>   |                        |                                       |             |                     |
|  | Primo-infection        | 500 mg x 2                            | orale       | 10                  |
|  | Récurrence             | 500 mg x 2 en 1 ou 2 prises           | orale       | 5                   |
|  | Traitement préventif : |                                       |             |                     |
|  | immunocompétent        | 500 mg                                | orale       | 6 à 9 mois          |
|  | immunodéprimé          | 500 mg x 2                            | orale       | 6 à 9 mois          |

Tableau : anti-herpétiques  
(Popi)

## 2. Varicelle-Zona

### 2.1. Physiopathologie

La varicelle est la primo-infection par le VZV (Virus Zona-Varicelle), le contagement est direct par les gouttelettes de salive, la contagiosité débutant quelques jours avant le début de la maladie et persiste jusqu'à la disparition des lésions croûteuses.

Le virus après pénétration par la muqueuse des voies aériennes supérieures et l'oropharynx, se multiplie dans les ganglions lymphatiques régionaux et les cellules du système réticulo-endothélial, puis il atteint la peau et les muqueuses provoquant les lésions cliniques.

Puis il gagne les ganglions sensitifs par voie hématogène ou neurogène, où il persiste latent.

Le Zona est l'expression clinique de la réactivation du VZV, favorisée par l'âge ou l'immunodépression (infection par le VIH, maladie de Hodgkin, lymphome, traitement immunodépresseur). Il migre alors des ganglions sensitifs, le long des fibres sensitives jusqu'à la peau.

### 2.2. Clinique

#### 2.2.1. Varicelle

- Incubation : Inapparente, de 14 jours en moyenne
- Phase d'état :
  - Eruption principalement sur la face et le thorax, évoluant par plusieurs phases successives, de macules rosées puis papules, très prurigineuses, avec apparition en 24 heures d'une vésicule transparente, entourée d'un fin liseré érythémateux.
  - Elle se dessèche en 48 heures, le contenu vésiculaire se troublant.
  - Une croûtelette brunâtre apparaît au 4<sup>o</sup> jour et tombe vers le 10<sup>o</sup> jour.

- Associée à une fièvre modérée (38° C) et une micropolyadénopathie surtout cervicale.
- Guérison : Spontanée en 10 à 15 jours

Complications :

- Surinfection cutanée : fréquentes, principalement à staphylocoque et streptocoque
- Convulsions
- Pneumopathie interstitielle, en particulier au cours de la grossesse
- Rarement encéphalite, polyradiculonévrite, myélite, méningite

### *2.2.2. Zona*

#### *2.2.2.1. Zona thoracique*

- Prodromes à type de brûlures, prurit sur le territoire atteint
- Eruption unilatérale, en hémiceinture, le long d'une racine nerveuse mais pouvant déborder sur les métamères contigus, avec des éléments érythémateux roses vifs, puis recouverts de vésicules groupées en bouquets puis en bulles polycycliques confluentes, elles se troublent puis forment des croûtes tombant au 10<sup>e</sup> jour
- Eruption douloureuse, avec paresthésies et troubles objectifs de la sensibilité
- Etat général conservé
- Adénopathie satellite souvent retrouvée
- Evolution en 2-3 semaines, avec poussées successives

#### *2.2.2.2. Zona ophtalmique*

Eruption sur le territoire de l'une des 3 branches du nerf ophtalmique (frontal, lacrymal, nasal avec risque de kératite ou d'iridocyclite)

#### *2.2.2.3. Zona du ganglion géniculé*

Eruption dans la zone de Ramsay-Hunt (tympan, conduit auditif externe, conque du pavillon de l'oreille) et au niveau des 2/3 antérieurs de l'hémilangue homolatérale associé à une paralysie faciale périphérique.

#### *2.2.2.4. Zona céphalique*

Rare, volontiers très douloureux

#### *2.2.2.5. Douleurs post-zostériennes*

Principale complication neurologique, ce sont des douleurs persistantes au-delà de la cicatrisation, présentes surtout chez la personne âgée, et dans les localisations céphaliques, elles disparaissent habituellement en 6 mois mais peuvent être définitives.

### 2.2.2.6. *Autres complications neurologiques*

- Paralysies oculo-motrices (zona ophtalmique)
- Angéite carotidienne avec hémiplégie controlatérale
- Myélite ou encéphalite
- Atteinte motrice dans le territoire du zona

## 2.3. Diagnostic biologique

En dehors du diagnostic clinique habituel :

- Culture virale, examen de référence mais long et coûteux
- Examen des cellules vésiculaires par recherche d'antigènes viraux en immunofluorescence ou PCR
- Sérologie, d'intérêt épidémiologique

## 2.4. Traitement

### 2.4.1. *Varicelle*

- Eviction scolaire jusqu'à disparition des croûtes
- Paracétamol ou Ibuprofène, contre-indication de l'aspirine (risque de syndrome de Reye chez l'enfant)
- Antihistaminiques sédatifs : hydroxyzine, dexchlorphéniramine
- Ongles propres et coupés courts, réduisant le risque de surinfection
- Douches et bains quotidiens à l'eau tiède avec pain ou savon dermatologique à l'exclusion de tout produit lavant antiseptique
- Formes sévères de varicelle : Aciclovir

### 2.4.2. *Zona*

Traitement symptomatique :

- Douches et bains quotidiens à l'eau tiède avec pain, savon ou lavant dermatologique
- Il n'est pas recommandé d'utiliser de talc, crèmes, pommades, gels, antibiotiques ou antiviraux ou d'anesthésiques locaux
- Le traitement antalgique conventionnel à la phase aiguë (paracétamol-codéine, paracétamol-dextropropoxyphène)
- Utilisation pour les algies post-zostériennes de molécules telles que l'amitriptylline, la carbamazépine, le clonazépam, la gabapentine.

Traitement antiviral :

- Zona ophtalmique : indication du traitement pour la prévention des complications oculaires.
- Autres localisations : indication du traitement, hors AMM, chez les sujets de plus de 50 ans ainsi que chez les sujets moins âgés ayant des facteurs prédictifs d'évolution vers des algies post-zostériennes (gravité de l'éruption, intensité des douleurs, prodromes algiques de longue durée).



| T1 : Antiviraux anti-virus VZV   |  |                           |       |              |
|--|--|---------------------------|-------|--------------|
|  |  | Posologie<br>quotidienne  | Voie  | Durée (jour) |
| <b>Ricivovir (Zovirax®)</b>  |  |                           |       |              |
| <b>Varicelle</b>   |  |                           |       |              |
|  | Nouveau né*  | 20 mg/kg/8 h              | IV    | 7-10         |
|  | Femme enceinte*  | 15 mg/kg/8 h              |       | 7-10         |
|  | Enfant immunodéprimé*  | 250mg/m <sup>2</sup> /8 h | IV    | 7-10         |
|  | Adulte immunodéprimé*  | 10 mg/kg/8 h              | IV    | 7-10         |
|  | Adulte non immunodéprimé mais<br>localisations viscérales* dont pneumopathie | 10 mg/kg/8 h              | IV    | 7-10         |
| <b>Zona ophthalmique (en administration précoce)</b>   |  |                           |       |              |
|  | Adulte non immunodéprimé   | 800 mg x 5                | orale | 7            |
|  | Adulte immunodéprimé*  | 10 mg/kg/8 h              | IV    | 7-10         |
| <b>Valociclovir (Zélltrex®) (début du traitement au maximum 72 h après le début de l'éruption)</b> |  |                           |       |              |
|  | Zona chez l'adulte > 50 ans non immunodéprimé                                | 1 000 mg x 3              | orale | 7            |
|  | Zona ophthalmique chez l'adulte non immunodéprimé                            | 1 000 mg x 3              | orale | 7            |
| <b>Famciclovir (Orovir®) (début du traitement au maximum 72 h après le début de l'éruption)</b>    |  |                           |       |              |
|  | Zona : adulte > 50 ans non immunodéprimé                                     | 500 mg x 3                | orale | 7            |

\* Hospitalisation indispensable

Tableau : traitement anti-VZV  
(Popi)

## 3. Cytomégalovirus

### 3.1. Epidémiologie

La primo-infection a rarement une expression clinique, et 50 à 80 % des adultes de 40 ans ont des anti-corps anti-CMV.

La transmission exclusivement interhumaine, l'homme étant le seul réservoir, se fait par voie respiratoire, salivaire, urinaire, parfois sexuelle ou par le lait. Les transfusions massives de sang frais (circulation extracorporelle) ou les greffes peuvent également être responsables. Chez les femmes enceintes, le risque de transmission est de 0,5 à 1,5 % soit par voie hématogène transplacentaire, soit par contact avec l'exsudat cervical lors du passage de la filière.

### 3.2. Clinique

#### 3.2.1. Fièvre isolée de l'adulte jeune

- Fièvre entre 38° C et 40° C en plateau, avec ou sans frissons
- Eventuellement asthénie, pharyngite, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies cervicales
- Hémogramme avec syndrome mononucléosique, neutropénie, grands lymphocytes hyperbasophiles, thrombopénie
- Augmentation modérée habituelle des transaminases

### 3.2.2. Complications

- Polyradiculonévrite type Guillain Barré
- Myocardite, péricardite
- Pneumopathie interstitielle
- Colite ulcéreuse
- Anémie hémolytique

### 3.3. Diagnostic

- Examen histopathologique : Recherche après coloration, sur biopsie tissulaire, de cellules à grosses inclusions intranucléaires.
- Isolement viral : C'est l'examen de référence, mais les résultats sont tardifs, puisque l'effet cytopathogène recherché n'apparaît qu'en 10 à 21 jours.
- Antigénémie pp65 : Protéine présente dans le noyau des cellules infectées, révélée par anticorps monoclonaux.
- PCR : Technique sensible mais sa valeur prédictive est très variable selon les modalités d'utilisation.
- Sérologie : La recherche d'IgG permet de connaître le statut sérologique d'un sujet vis-à-vis de l'infection, et celle d'IgM est un bon marqueur d'infection récente.

### 3.4. Traitement

L'infection chez les patients non immunodéprimés ne nécessite pas de traitement antiviral spécifique.

## 4. Virus d'Epstein-Barr

### 4.1. Epidémiologie

La transmission est essentiellement salivaire (exceptionnellement sanguine), puis le virus reste latent dans les lymphocytes B du sang circulant (80 % des adultes possèdent des anticorps anti-EBV).

La primo-infection est souvent inapparente (principalement dans l'enfance), et confère une immunité solide, de plus il n'y a pas de récurrence symptomatique chez les sujets sains.

Le virus intervient comme co-facteur dans les tumeurs de Burkitt, dans certains cancers du nasopharynx, il a également été incriminé dans le syndrome de fatigue chronique.

### 4.2. Clinique

#### 4.2.1. Forme typique

- Débute par une asthénie profonde, une fièvre modérée à 38° C, puis apparaît une angine (érythémato-pultacée bilatérale en général), avec un œdème de la luette, un purpura pétéchial du voile du palais, une voix nasonnée, un œdème palpébral.
- Adénopathies cervicales, occipitales, parfois diffuses à toutes les aires, splénomégalie

- Dans 5 à 10 % des cas, un exanthème morbiliforme spontané du tronc, de la racine des membres, cette éruption peut être déclenchée par la prise d'une pénicilline du groupe A.
- Guérison spontanée en 3 à 4 semaines
- Phase de convalescence avec asthénie qui peut se prolonger sur quelques semaines.

#### 4.2.2. Complications

- Hépatite ictérique
- Rupture de rate
- Atteinte hématologique (anémie hémolytique à Coombs positif, purpura thrombopénique, cryoglobulinémie)
- Atteinte neurologique (encéphalite, polyradiculonévrite, syndrome cérébelleux, paralysie faciale, méningite lymphocytaire)
- Myocardite, pleurésie

### 4.3. Diagnostic

#### 4.3.1. Examens complémentaires

Hémogramme : Syndrome mononucléosique (grands lymphocytes hyperbasophiles >10 %, lymphocytes et monocytes >50 %)

Bilan hépatique : Augmentation modérée des transaminases (3 ou 4 fois la normale)

#### 4.3.2. Examens de certitude

Test d'agglutination :

- MNI-test : rapide et simple, met en évidence des IgM spécifiques
- Réaction de Paul-Bunnell-Davidson : met en évidence d'agglutinines d'hématies de mouton. Positive à partir de 1/80°
- Anticorps spécifiques : La présence d'IgM-VCA (présents rapidement et persistants 3 mois) associées à l'absence d'anti-EBNA permet d'affirmer la primo-infection à EBV (présents au 2ème mois). Cette technique, la plus sensible et la plus spécifique, est onéreuse et ne doit pas être utilisée en routine.

### 4.4. Traitement

Essentiellement symptomatique, de plus indication de corticothérapie (1 à 1,5 mg/kg/j pendant 10 jours) en cas de gêne respiratoire ou d'anémie hémolytique.

#### Références :

- E. Pilly 2002 18° édition
- GénEtPi 2001 3° édition
- Popi 2001 7° édition