

L'herpès génital

Genital herpes

D. Parent

Clinique de Pathologie des Muqueuses, Hôpital Erasme

RESUME

Dans les pays développés, l'herpès génital est une des MST les plus fréquentes avec les infections à papillomavirus. HSV est un virus latent qui persiste toute la vie dans l'individu occasionnant des récurrences symptomatiques ou non. Ces dernières se traduisent par de la sécrétion virale sans lésions visibles qui peut transmettre l'infection. Ces deux caractéristiques empêchent, dans la majorité des cas, de trouver le cheminement de la transmission du virus. Le diagnostic est souvent clinique, aidé par la répétition stéréotypée des récurrences et l'aspect spécifique des lésions. La certitude est obtenue par isolement du virus, la méthode la plus sensible est la PCR mais la culture virale sur culture de cellules est la plus utilisée. Les antiviraux, analogues des nucléosides (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, penciclovir), constituent le seul traitement efficace et bien toléré actuel de l'herpès génital. La résistance du virus à ces molécules chez les patients immunocompétents est très faible et n'a pas augmenté depuis le début de leur utilisation. En conséquence, chez ces patients, l'absence d'efficacité thérapeutique est généralement imputable à un problème de biodisponibilité et résolue par une augmentation des doses. Idéalement un vaccin contre l'herpès devrait être à la fois prophylactique (empêchant la primo-infection) et thérapeutique (empêchant les récurrences). Aucun n'est disponible actuellement malgré une recherche intensive depuis plus de 20 ans.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 360-3

ABSTRACT

In developed countries, genital herpes is, together with papillomavirus infections, among the most common sexually transmitted diseases. HSV is a dormant virus causing lifelong infection and recurring with or without clinical symptoms. Exposure to lesions and to asymptomatic viral shedding result in transmission. Thus, in most cases, finding the exact path of viral transmission is impossible.

The diagnosis is often clinical : classic lesion presentation and typical localised recurrences. The confirmation of the diagnosis is obtained by virus isolation, the most sensitive method is PCR but viral culture techniques are the most widely used.

Today, the nucleoside analog antivirals (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, penciclovir), are the only efficient and well tolerated treatments for genital herpes. The virus resistance to these molecules in immunocompetent patients is very low and has not increased since their introduction. Thus, for these patients, treatment failure is generally due to low bioavailability which is resolved by increasing doses. Ideally a vaccine against herpes should be prophylactic (preventing primary infection) and therapeutic (preventing recurrences). None is available today despite intensive research for the past two decades.

Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 360-3

Key words : Herpes Simplex Virus (HSV), genital herpes, antiviral treatment, Sexually Transmitted Disease (STD), herpes vaccines

L'herpès génital est la forme sexuellement transmissible de l'infection herpétique due à *Herpes virus simplex* (HSV). Dans les pays développés, c'est une des maladies sexuellement transmissibles (MST) les plus fréquentes avec les infections à papillomavirus¹. C'est une infection dotée d'une charge émotive considérable pour les patients qui en sont atteints². Plusieurs de ses aspects (transmission sexuelle,

transmission mère - enfant avec risque de séquelles majeures oculaires ou neurologiques pour l'enfant, aspect latent avec perspective d'être infecté à vie sans possibilité de guérir) sont en effet particulièrement anxiogènes surtout lorsque les informations obtenues sont inexactes. A ces éléments s'ajoute la perturbation de la vie intime et sexuelle occasionnée par les récurrences chez les patients présentant des récurrences

fréquentes ou continues. Enfin, la crainte de transmettre "une maladie honteuse" est d'autant plus difficile à gérer que l'existence d'une sécrétion virale asymptomatique permet la contamination en l'absence de toute lésion³. L'information est essentielle, et doit être offerte spontanément, elle doit être claire et rassurante pour dédramatiser la situation mais elle ne peut cacher les risques encourus ; ceux-ci, convenablement gérés, n'empêcheront pas une vie sociale, intime et familiale normale.

L'EVOLUTION D'UNE LESION MUCO-CUTANEE⁴

La lésion élémentaire est annoncée par un érythème associé à de l'œdème ; des prodromes (sensation de prurit, de cuisson, douleur) sont souvent présents. Apparaissent ensuite des vésicules superficielles, généralement douloureuses, disposées en bouquets et évoluant différemment suivant le milieu ambiant. En milieu humide, souvent soumises à des pressions mécaniques (bouche, région anogénitale, etc.), elles perdent très rapidement leur toit et se présentent sous forme de bouquets d'érosions. Sur la peau, en milieu sec, elles sèchent, évoluant vers un aspect de croûtes. La guérison ne laisse généralement pas de cicatrices.

La primo-infection a pour seule conséquence constante chez tous les individus une séroconversion qui peut demander trois semaines à plusieurs mois. Elle est le résultat du premier contact infectant (salive, liquide de vésicules muco-cutanées, sécrétions cervico-vaginales, etc.) d'une personne avec le virus. Dans 20 % des cas, elle se manifeste par une éruption étendue, douloureuse, associée à des signes systémiques, qui dure 2 à 3 semaines. Localement, l'expression clinique consiste en des vésicules couvrant une région d'étendue variable :

- chez la femme : de l'exocol au pubis et à la marge anale avec atteinte du vagin, de la vulve mais également de la face interne des cuisses et des fesses par l'intermédiaire de lésions à distance. La miction peut être rendue impossible soit par la douleur soit par une vessie neurogène, secondaire à l'atteinte du système nerveux autonome.
- chez l'homme : atteinte du gland, du prépuce, de la verge et éventuellement des bourses ou du pubis. L'étendue des lésions étant beaucoup moins importante et la symptomatologie beaucoup plus discrète que chez la femme, la situation nécessite rarement une hospitalisation alors qu'elle l'impose souvent chez celle-ci.

Les lésions cutanéomuqueuses s'accompagnent d'adénopathies inguinales bilatérales. L'existence d'une virémie concomitante donne lieu à des symptômes généraux de type grippal : pyrexie, fatigue, douleurs musculaires, céphalées. Une pharyngite ou une méningite aseptique sont des pathologies rarement associées.

La première infection génitale non primo-infection définit la première infection herpétique symptomatique

d'un site alors que l'individu possède déjà des anticorps.

La phase de latence correspond à une phase asymptomatique pendant laquelle le virus persiste dans les neurones des ganglions sensoriels. Le virus tend constamment à être sécrété vers le site muco-cutané correspondant où il induira une récurrence (lésions muco-cutanée) ou un *herpes sine materia* (douleurs neuropathiques sans lésions cliniques) ou une sécrétion asymptomatique.

LA RECIDIVE

La récurrence génitale⁵ est l'expression clinique de la réactivation du virus à partir des neurones du ganglion sacré. Elle est influencée favorablement par des stimuli comme le stress physique ou émotionnel, l'usage des corticoïdes locaux, les menstruations, la pyrexie, un traumatisme et une altération de l'immunité. Dans l'herpès génital, la fréquence des récurrences est plus élevée pour HSV2 que pour HSV1, elle est moins élevée chez l'homme que chez la femme.

Les récurrences sont fréquentes, unilatérales, évoluant de façon stéréotypée, toujours sur le même site, annoncées par des prodromes. Les lésions, parfois très douloureuses, évoluent, sans traitement, en 5 à 7 jours vers la guérison. La symptomatologie associée est minime : petites adénopathies inguinales unilatérales, sensation de fatigue, mycose vulvo-vaginale. Les récurrences peuvent atteindre deux sites différents (fesse, grande lèvre) alternant ou se succédant à un rythme empêchant parfois la survenue de périodes asymptomatiques.

LA TRANSMISSION⁶

La transmission de l'infection herpétique se fait par contact ; lorsque celui-ci est sexuel, l'infection est considérée comme MST. Seule la primo-infection est gérée comme une MST (recherche des autres MST, identification et prise en charge éventuelle du partenaire, etc.), alors que les récurrences ultérieures sont assimilées à des récurrences de la même transmission et non à des réinfections. La transmission entre partenaires sexuels, l'un séropositif, l'autre séronégatif est de 12 % par an, elle dépend de la virulence du virus transmis (charge virale, durée de l'infection) mais également de la réceptivité du receveur.

La transmission peut également être verticale, par contamination *in utero* (5 % des cas) ou lors de la naissance (85 % des cas) par des sécrétions cervicales infectées et donne un herpès néonatal.

La détection de HSV s'obtient par trois techniques⁷ :

- la PCR (test d'amplification des acides nucléiques viraux) ;
- la culture virale sur milieu de cellules ;
- l'examen direct par immunodétection (généralement par immunofluorescence).

Pour réaliser la culture, des cellules infectées sont prélevées, à l'aide d'un écouvillon, au niveau du liquide de vésicule d'herpès ou à la surface de l'érosion. Au stade de croûte, l'examen n'est plus fiable. L'écouvillon doit être transporté rapidement (moins de 4 heures), dans un milieu de culture de cellules à 4 °C. Le milieu de transport est centrifugé, les cellules infectées recueillies et mises en culture. Une immunofluorescence peut être réalisée immédiatement ou après 48 heures de culture pour amplifier la quantité de virus. La culture, qui permet en cas de positivité de différencier HSV1 de HSV2, est déclarée négative au bout de 4 semaines.

La sérologie herpétique en routine ne différencie pas les anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2 et ne permet pas de poser le diagnostic d'herpès génital. Même si elle apportait cette précision, une sérologie positive pour HSV1 ne permettrait pas d'exclure un herpès génital, puisque les deux types se rencontrent dans cette localisation. Elle est sans intérêt pour le diagnostic sauf si une séroconversion est démontrée, signant une primo-infection symptomatique ou non. Elle sera exceptionnellement demandée : 1) pour exclure une atteinte herpétique lorsqu'un *herpes sine herpate* est suspecté en présence de douleurs chroniques et récidivantes *sine materia* ; 2) pour évaluer le risque de transmission d'un partenaire séropositif vers un partenaire séronégatif en particulier lorsque celui-ci est immunodéprimé ou une femme enceinte. Les variations des taux d'anticorps anti-HSV n'apportent aucune indication clinique notamment en ce qui concerne la sévérité ou la fréquence des récidives.

TRAITEMENT⁹⁻¹¹ (Tableau)

Les antiviraux, analogues des nucléosides (aciclovir, valaciclovir, famciclovir, penciclovir),

constituent le seul traitement efficace et bien toléré de l'herpès génital. Le pourcentage de souches HSV résistantes à l'aciclovir n'a pas changé (0,1 à 0,6 %), chez les patients immunocompétents, en dépit d'une utilisation de 20 années de cette molécule. L'absence d'efficacité thérapeutique chez ces patients est généralement due à un problème de biodisponibilité. L'augmentation des doses d'aciclovir jusqu'à 800 mg au lieu de 200 mg permet d'obtenir le résultat escompté dans la majorité de ces cas. Chez les patients immunodéprimés, la prévalence des souches HSV résistantes à l'aciclovir varie entre 4,7 et 7 %. Dans la pratique, lorsque les lésions d'herpès génital du patient immunodéprimé ne répondent pas au traitement standard, la dose d'aciclovir est augmentée (800 mg, 5 fois par jour) après la réalisation de cultures permettant l'isolement de HSV et l'étude de sa résistance. Le traitement, si la résistance est confirmée, est le foscarnet (en administration I.V.).

Le valaciclovir et le famciclovir ont une meilleure biodisponibilité que l'aciclovir, ce qui permet de réduire le nombre de prises journalières et d'augmenter l'observance du patient. De ce fait, ils auraient dû remplacer l'aciclovir dont la prescription reste très importante en Belgique car l'existence de génériques et le mode de remboursement des assurances génère un coût moins élevé de ce traitement pour le patient et la société. Bien que sa totale innocuité n'ait pas été prouvée pendant la grossesse, l'aciclovir (utilisé depuis plus de 20 ans) est préféré aux deux autres molécules chez la femme enceinte et le nourrisson.

Le traitement local par aciclovir ou penciclovir est contre-indiqué car inefficace dans l'herpès génital car la pénétration de ces molécules est insuffisante. Lorsque c'est possible, l'administration orale doit

Tableau : Traitements et posologies recommandés pour l'herpès génital (d'après CDC 2002⁹).			
Administration orale	aciclovir	valaciclovir	famciclovir
Primo-infection Pendant 7 à 10 jours	200 mg 5 fois par jour OU 400 mg 3 fois par jour	1 g 2 fois par jour	250 mg 3 fois par jour
Traitement épisodique de la récurrence Patients immunocompétents Pendant 5 jours	200 mg 5 fois par jour OU 400 mg 3 fois par jour OU 800 mg 2 fois par jour	500 mg 2 fois par jour OU 1 g par jour	125 mg 2 fois par jour
Patients infectés par VIH Pendant 5 à 10 jours	400 mg 3 fois par jour OU 200 mg 5 fois par jour	1 g 2 fois par jour	500 mg 2 fois par jour
Traitement suppressif continu Patients immunocompétents	400 mg 2 fois par jour	500 mg par jour OU 1 g par jour	250 mg 2 fois par jour
Patients infectés par VIH	400 à 800 mg 2 à 3 fois par jour	500 mg 2 fois par jour	500 mg 2 fois par jour

toujours être préférée à l'administration parentérale. La posologie de base de l'aciclovir en prise orale est de 200 mg, 5 fois par jour, pendant 5 jours lors des récurrences et pendant 5 à 10 jours lors des primo-infections. Les posologies équivalentes pour le valaciclovir et le famciclovir sont reprises dans le Tableau. Pour obtenir une meilleure observance, des schémas augmentant la dose d'antiviral tout en diminuant la fréquence des prises ont été évalués.

La primo-infection génitale symptomatique demande, en particulier chez la femme, outre un traitement antiviral spécifique des mesures symptomatiques : antidouleurs systémiques efficaces (les anesthésiques locaux sont à proscrire), sonde urétrale si rétention urinaire, traitements locaux (compresses de permanganate de potassium à 1/10.000), surveillance régulière pour exclure une surinfection vaginale mycosique, bactérienne ou une infection urinaire, soutien psychologique à la patiente voire au couple si nécessaire.

Les analogues nucléosides inhibent la réplication virale mais n'ont pas d'effet sur la survenue d'une récurrence future. Leur utilisation dans un traitement suppressif continu réduit considérablement les taux de réactivation clinique et infra clinique de HSV2¹². Les données concernant la tolérance du malade et l'émergence de résistance ont été recueillies chez des patients suivant ce traitement depuis plus de 11 ans. L'indication la plus communément admise est au moins 6 récurrences en 12 mois, une réévaluation est nécessaire après un an. L'efficacité du traitement suppressif pour empêcher la transmission sexuelle ou materno-fœtale est inconnue. L'alternative au traitement suppressif, astreignant et coûteux, est le traitement épisodique, débuté aussi tôt que possible à l'apparition des prodromes de la récurrence. Les études menées avec de l'aciclovir, ont montré un bénéfice minimal par rapport au placebo. Le valaciclovir et le famciclovir sont légèrement plus efficaces que l'aciclovir dans ce schéma. La majorité des patients immunodéprimés, y compris les patients VIH, répondent aux trois antiviraux, mais souvent plus lentement que les autres patients^{12,13}. Les formes sévères bénéficient soit de doses plus importantes (en administration orale ou I.V.) soit de périodes de traitements plus longues. Le traitement suppressif suit les mêmes règles que pour les patients immunocompétents.

Idéalement un vaccin contre l'herpès devrait être à la fois prophylactique (empêchant la primo-infection) et thérapeutique (empêchant les récurrences)¹⁴. Le vaccin prophylactique doit réduire ou éliminer la réplication virale dans le tissu muco-cutané et empêcher la pénétration dans le tissu nerveux, réduisant ainsi la dissémination de la maladie. Le vaccin thérapeutique doit empêcher la réactivation du virus ou sa réplication dans le tissu épithélial, réduisant ainsi la fréquence des récurrences. Aucun vaccin de l'herpès n'est disponible actuellement malgré une recherche intensive depuis plusieurs décades. La tâche est compliquée par le fait que HSV est un virus latent et que les récurrences

surviennent en dépit d'une immunité humorale et cellulaire apparemment normale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Malkin JE : Epidemiology of Genital *Herpes Simplex Virus* Infection in Developed Countries. *Herpes* 2004 ; 11 (Suppl 1) : 2A-23A
2. Catotti DN, Clarke P, Catoe KE : Herpes revisited. Still a cause of concern. *Sex Trans Dis* 1993 ; 20 : 77-80
3. Sacks SL, Griffiths PD, Corey L *et al* : HSV shedding. *Antiviral Research* 2004 ; 63 (Suppl 1) : S19-26
4. Wald A, Zeh J, Selke S *et al* : Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *New Engl J Med* 1995 ; 333 : 770-5
5. Wald A, Zeh J, Selke S *et al* : Reactivation of genital *herpes simplex virus* type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *New Engl J Med* 2000 ; 342 : 844-50
6. Sacks SL, Griffiths PD, Corey L *et al* : HSV-2 transmission. *Antiviral Research* 2004 ; 63 (Suppl 1) : S27-35
7. Wald A, Huang ML, Carrell D *et al* : Polymerase chain reaction for detection of *herpes simplex virus* (HSV) DNA on mucosal surfaces : comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003 ; 188 : 1345-51
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 2002 ; 51 (RR-6) : 12-8
9. Brady RC, Bernstein DI : Treatment of *herpes simplex virus* infections. *Antiviral Research* 2004 ; 61 : 73-81
10. Patel R, Barton SE, Brown D : European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001 ; 12 (Suppl 3) : 34-9
11. Kleymann G : Novel agents and strategies to treat *herpes simplex virus* infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003 ; 12 : 165-83
12. Aoki FY : Management of genital herpes in HIV-infected Patients. *Herpes* 2001 ; 8 : 41-5
13. Celum CL : The Interaction between *Herpes Simplex Virus* and Human Immunodeficiency Virus. *Herpes* 2004 ; 11 (Suppl 1) : 36A-45A
14. Koelle DM, Corey L : Recent progress in *herpes simplex* immunobiology and vaccine research. *Clin Microbiol Rev* 2003 ; 16 : 96

Correspondance et tirés à part :

D. PARENT
Hôpital Erasme
Clinique de Pathologie des Muqueuses
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 26 mai 2005 ; accepté dans sa version définitive le 30 juin 2005.