

**Recommandations diagnostiques et thérapeutiques
pour les
Maladies Sexuellement transmissibles**

Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie



HERPES GÉNITAL

B. Milpied, M. Janier, J. Timsit, N. Spenatto, E. Caumes, O. Chosidow

et la Section MST de la SFD

Février 2016

L'herpès génital (HG) est l'une des MST les plus répandues dans le monde et représente la première cause d'ulcère génital. Le retentissement sur la qualité de vie de l'herpès génital récurrent est bien établi. Dans les pays en développement l'HG est un co-facteur important de la transmission du VIH.

Épidémiologie

Si la prévalence de l'herpès génital n'a cessé d'augmenter ces trente dernières années, elle est désormais stable depuis quelques années. Sa fréquence est estimée à un à deux millions de nouveaux cas annuels aux USA. En France la séroprévalence de l'infection HSV dans la population générale est élevée ; l'étude HERPIMAX sur plus de 12000 personnes en 2002 retrouvait une séroprévalence HSV-2 de 18 % chez les femmes et de 14 % chez les hommes et une stabilité de cette prévalence après 35 ans chez les femmes et 45 ans chez les hommes. La séroprévalence HSV-2 est supérieure chez les patients coïnfectés par le VIH, proche de 50 %. Dans la même étude 70 % des patients HSV-2 séropositifs n'étaient pas diagnostiqués. En revanche le profil viral des patients a changé avec une proportion croissante de patients infectés par HSV1 (habituellement cantonné à la sphère orofaciale) surtout au cours des primo-infections. En France 9 % des HG masculins et 20 % des HG féminins sont dus à HSV-1.

L'homme est le seul réservoir des HSV.

La transmission s'effectue par voie sexuelle (HSV-2) à partir de sécrétions contaminées ou des surfaces muqueuses et par voie oro-génitale (HSV-1). La primo-infection génitale (HSV-2 ou HSV-1) est observée, principalement chez l'adolescent ou l'adulte jeune, après contact sexuel. La transmission du HSV-2 s'effectuerait plus facilement dans le sens homme-femme (8,9 / 10 000 actes sexuels) que dans le sens femme-homme (1,5 / 10 000 actes sexuels).

La contamination est surtout importante à partir de lésions symptomatiques (récurrences essentiellement), mais elle est possible à l'occasion d'une excrétion virale asymptomatique (EVA).

Les facteurs associés à la séropositivité HSV-2

sont la précocité des premières relations sexuelles, un niveau socio-économique faible, l'infection VIH, le sexe féminin, un antécédent de MST, un nombre élevé de partenaires sexuels. A contrario, la séroprévalence HSV-2 semble diminuée chez les patients utilisant fréquemment et correctement des préservatifs.

Pour l'infection génitale HSV-1, les facteurs de risque sont l'âge et un haut niveau d'activité sexuelle, en particulier par contact oro-génital (homosexuels, femmes). L'augmentation significative ces dernières années de la prévalence des herpès génitaux HSV-1 pourrait être expliquée aussi par la diminution des infections HSV-1 dans l'enfance. Un

antécédent d'infection HSV-1 ne réduit pas le risque d'infection HSV-2, mais est associé à une proportion plus grande d'infections HSV-2 asymptomatiques.

L'infection génitale HSV-1 est caractérisée par une excrétion virale asymptomatique moins fréquente, une fréquence de transmission plus faible, et par une fréquence des récurrences plus faible.

Clinique

La primo-infection correspond à un premier contact avec l'un des deux types viraux HSV1 ou HSV-2 et s'accompagne d'une séroconversion, à la différence du premier épisode non primaire qui correspond au premier contact génital chez un sujet ayant déjà des anticorps anti-herpès dirigés contre l'autre type viral.

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique (50 à 90 %). Une primo infection symptomatique peut être observée 2 à 20 jours après avoir été en contact avec le virus (6 à 7 jours en moyenne). Elle est plus fréquente et souvent plus sévère chez la femme avec une vulvite aigue œdémateuse, érosive hyperalgique (fréquemment compliquée d'une rétention aigue d'urines). Une atteinte cervicale, volontiers asymptomatique est fréquente (80 % des cas).

Chez l'homme, la symptomatologie est le plus souvent moins bruyante et peut être confondue avec un herpès récurrent.

Chez la femme et plus rarement chez l'homme, une atteinte rectale et/ou anale peut accompagner la primo infection génitale ; une primo infection anale isolée est possible chez la femme et l'homme homosexuel. Pharyngite, hépatite fulminante, méningite, radiculopathies sacrées, encéphalite, myélite et syndrome de Guillain-Barré ont été exceptionnellement rapportés. Une dissémination cutanée ou viscérale est exceptionnelle chez les patients immunocompétents.. L'évolution des lésions herpétiques de primo-infection s'effectue en une à deux semaines, et ces lésions disparaissent spontanément en 4 à 6 semaines sans laisser de cicatrice. Il persiste un haut risque de contagiosité jusqu'à cicatrisation des lésions.

Récurrence

La récurrence de l'herpès génital est définie par la réactivation de l'infection latente localisée dans les ganglions sensitifs sacrés. Elle est favorisée par différents facteurs : épisodes fébriles, stress, menstruations (herpès cataménial), effet mécanique des rapports sexuels.

Les récurrences cliniques surviennent chez 20 à 50 p. 100 des patients porteurs d'anticorps anti-HSV ; elle est plus fréquente dans les 18 mois suivant la primo-infection, après une primo-infection grave, quand elle survient à un âge précoce et la fréquence des récurrences est plus élevée en cas d'herpès génital HSV-2 que HSV-1. Le tableau clinique est moins bruyant qu'au

cours de la primo-infection et de durée plus courte. Des prodromes à type d'hypoesthésie ou de dysesthésies sont fréquemment notés dans les 24 heures précédant l'éruption, caractérisée par un bouquet vésiculo-pustuleux, évoluant vers de petites érosions confluentes à contours polycycliques ; il s'y associe dans 50 % des cas une adénopathie sensible ; le siège est relativement fixe pour un même patient. A côté de ce tableau clinique classique de récurrence herpétique, il faut insister sur la possibilité de variantes cliniques, qui ne vont pas être diagnostiquées comme de l'herpès : discrètes érosions, fissures, œdème localisé d'une lèvre. Ces tableaux non identifiés sont une source importante de dissémination de l'herpès génital. Mais la majorité des patients séropositifs pour l'HSV-2 est asymptomatique bien que ces sujets soient réellement infectés et potentiellement contagieux.

L'excrétion virale asymptomatique

L'excrétion virale asymptomatique (EVA) est définie par la présence intermittente d'HSV (isolé par culture ou PCR) sur les muqueuses génitales en l'absence de toute manifestation clinique concomitante. L'excrétion virale asymptomatique est le mode majeur de transmission de l'herpès génital (50 à 90 % des transmissions s'effectueraient au cours d'une phase d'excrétion virale asymptomatique). L'EVA est également le mode principal d'acquisition de l'herpès néonatal. L'EVA est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un HSV-2, que l'on se situe dans l'année qui suit la PI, chez les femmes ayant plus de 12 récurrences annuelles et dans les 7 jours précédant ou suivant une récurrence. La majorité des EVA sont de courte durée : 25 % durent moins de 6 heures et 50 % moins de 12 heures. L'EVA diminue avec le temps, au-delà d'un an estimée à 13 % chez les symptomatiques et 8 % chez les asymptomatiques.

HSV et autres MST

Les lésions érosives herpétiques génitales sont un facteur de risque de transmission et d'acquisition du VIH. L'excrétion virale asymptomatique HSV-2 est 4 fois plus importante chez les femmes infectées par le VIH que chez les femmes non infectées par le VIH.

Des antécédents de MST (gonococcie, chlamydie, syphilis) sont fréquemment retrouvés chez les patients infectés par l'HSV-2. Une séropositivité HSV-2 est un marqueur de risque d'acquisition d'une MST en général.

Diagnostic

Le diagnostic biologique de l'herpès génital est recommandé dans les situations cliniques suivantes: confirmer un HG suspecté cliniquement, devant une présentation atypique d'HG devant des complications extragénitales d'un HG, à fin de diagnostic différentiel d'une autre MST ou d'une autre dermatose ulcéreuse génitale. Du fait des diagnostics d'HG par défaut et

par excès, une recherche de virus Herpes est indispensable au moins une fois dans l'HG récurrent avant d'envisager un traitement antiviral supprimeur au long cours.

Mais il a surtout pour principal intérêt de préciser la souche virale

Différentes techniques peuvent être mises en œuvre au laboratoire pour le diagnostic de l'herpès cutanéomuqueux :

- des techniques de diagnostic direct (culture et PCR) ; la recherche d'antigènes est abandonnée.
- les sérologies qui permettent de définir l'état d'immunité du patient.

Culture

L'isolement des HSV en culture cellulaire reste la méthode de référence. Cette technique sensible et très spécifique est relativement rapide, car les virus HSV ont un cycle de multiplication court (18 à 20 h) ; l'effet cytopathogène se développe 24 h à 72 h après l'inoculation.

La culture permet l'identification du type viral HSV-1 ou HSV-2 et l'isolement de la souche en vue de réaliser un antivirogramme (utile en cas de suspicion de résistance).

L'efficacité d'un isolement de virus HSV dépend beaucoup de la précocité et de la qualité du prélèvement, de la qualité du milieu de transport et du délai d'acheminement à 4 degrés des prélèvements jusqu'au laboratoire. A titre d'exemple au stade de vésicules 90 % des cultures sont positives tandis que seulement 25 % au stade de croûtes.

Différents milieux de transport sont disponibles (EMEM, solutions salines type solution de Hank's) ; différents types de lignées cellulaires sont utilisés pour l'isolement des HSV ; les plus utilisées sont les MRC-5 (cellules fibroblastiques embryonnaires humaines).

Si le délai de prélèvement et la mise en culture doit dépasser 48 heures, il faut congeler le prélèvement à -80 degrés.

Un résultat négatif en culture n'affirme pas l'absence d'infection.

PCR

Les techniques de biologie moléculaire et en particulier la PCR ne sont pas encore à la nomenclature des actes remboursés. La PCR apparaît aujourd'hui comme une technique plus sensible, plus rapide et moins dépendante des conditions de transport que la culture. Elle permet également le génotypage HSV-1/HSV-2. C'est également le meilleur test pour détecter l'EVA. Mais comme pour la culture, une PCR négative n'élimine pas le diagnostic en raison du caractère intermittent de l'EVA.

Sérologies herpétiques

La sérologie qui identifie les sujets porteurs d'anticorps HSV, permet de préciser le statut immunitaire et la séroconversion. Mais elle n'est pas adaptée au diagnostic d'une lésion clinique.

Les sérologies classiques, inscrites à la nomenclature (ÉLISA) recherchent les anticorps anti HSV sans différencier les anticorps anti HSV-1 et HSV-2. Leur intérêt est donc restreint. En revanche elles conservent un intérêt pour le diagnostic de primo-infection (séroconversion à 15 jours d'intervalle). A noter que les IgM ne permettent pas de distinguer une PI d'une réactivation virale (à ne pas demander en routine).

Les sérologies spécifiques de type (ELISA, Blot) ne sont pas à la nomenclature. Elles permettent de définir précisément, devant un herpès génital confirmé et typé, la primo-infection (absence totale d'anticorps), le 1^{er} épisode non primaire (absence d'anticorps correspondant au type viral retrouvé mais présence d'anticorps contre l'autre type) et la récurrence (présence d'anticorps contre le type viral retrouvé in situ). L'apparition des anticorps est souvent retardée de plusieurs semaines après l'épisode clinique (2 semaines à 3 mois). La présence d'anticorps anti HSV-2 indique un herpès génital mais la présence d'anticorps anti-HSV-1 ne permet pas de distinguer un herpès génital d'un herpès oral. Les sérologies de type sont surtout intéressantes pour les études épidémiologiques. Son intérêt devant des symptômes génitaux récurrents ou atypiques avec culture négative, et pour identifier le statut d'un partenaire d'un sujet porteur d'herpès génital reste à démontrer.

Traitement

Les molécules dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement de l'herpès génital (HSV-1 et HSV-2) sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.

Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir a une disponibilité de l'ordre de 54 % ; il est métabolisé en aciclovir.

Le famciclovir est la prodrogue du penciclovir. Tout comme pour l'aciclovir, le penciclovir utilise les thymidine-kinases virales puis cellulaires afin d'être di- puis tri-phosphorylé. Le cidofovir et le foscarnet sous leurs formes IV, sont à réserver aux herpès résistants à l'aciclovir. Ces herpès résistants sont exceptionnellement observés chez les patients immunocompétents (moins de 1 %) ; en revanche, ils peuvent être observés chez les patients immunodéprimés, 5 % chez les patients VIH + et jusqu'à 30 % chez les allogreffés de moelle.

Recommandations thérapeutiques :

herpès génital : primo-infection et premier épisode clinique

Aciclovir per os : 200 mg x 5/ j (IV : 5mg/kg toutes les 8 h) pendant 7 à 10 jours
ou valaciclovir 500 mg x 2/ j per os pendant 10 jours

En aucun cas, ce traitement ne prévient la survenue ultérieure de récurrences.

Recommandations thérapeutiques :

herpès génital : récurrences

Aciclovir, valaciclovir sont efficaces dans cette indication mais n'ont d'intérêt que dans les épisodes potentiellement importants et/ou prolongés.

L'efficacité dépend de la rapidité d'instauration du traitement, dès l'apparition des prodromes.

- Aciclovir (200 mg x 5 / j) per os pendant 5 jours.

ou Valaciclovir (500 mg x 2/ j) per os pendant 5 jours.

Les traitements courts n'ont pas l'AMM en France

Recommandations thérapeutiques :

herpès génital : traitement préventif des récurrences

Chez les patients présentant au moins 6 récurrences annuelles.

Valaciclovir : 500 mg/ j per os en une prise

Une durée minimale d'un an de traitement est nécessaire avec discussion une fois par an de la poursuite du traitement.

L'efficacité du valaciclovir sur la fréquence de transmission sexuelle a été suggérée dans une étude portant chez des couples sérodiscordants HSV-2.

Prévention

L'information et l'éducation des patients ayant un herpès génital sont les éléments clés de la prévention, en particulier pour la gestion de la transmission au sein de couples stables serodiscordants. Il est essentiel de définir le statut du partenaire asymptomatique; c'est dans ce type de situations que les sérologies de type jouent tout leur rôle. En cas de partenaire asymptomatique séronégatif HSV-2, les mesures de prévention devront tenir compte du statut clinique du partenaire « herpétique », le risque de transmission étant surtout élevé dans l'année suivant la PI, dépendant du nombre de récurrences(>6/an)et non seulement tenir

compte des phases cliniques de récurrences mais aussi des jours d'EVA entourant la récurrence clinique Le traitement suppressif peut alors réduire le risque de transmission.

L'utilisation de préservatifs pourrait être efficace lorsque celui-ci recouvre les lésions ulcérées mais les études sont discordantes. Il est recommandé de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles en présence d'ulcérations ou de symptômes évocateurs d'herpès génital.

Herpès génital et grossesse

Pendant la grossesse, une infection herpétique peut se manifester par une primo infection, une récurrence ou une excrétion asymptomatique. L'herpès génital peut être responsable de contamination néonatale, dont les conséquences sont rares mais gravissimes pour l'enfant si un traitement spécifique n'est pas rapidement instauré. L'herpès néonatal touche en France 2 à 2,5 nourrissons sur 100 000 naissances (environ 6 à 60/100000 aux USA).

Parmi les femmes enceintes, environ 5 % ont une lésion d'herpès génital clinique récurrent dans leurs antécédents et 1 à 16 % ont une EVA de HSV2. Le risque d'herpès néonatal est élevé en cas de PI de l'ordre de 31 à 70 % ,plus faible en présence d'une récurrence clinique maternelle lors de l'accouchement 4 % et de 0,04 % en cas d'excrétion virale asymptomatique ; la transmission se produit dans 85 % des cas lors du passage à travers les voies génitales maternelles en présence d'une excrétion virale au moment de l'accouchement, mais l'herpès néonatal peut également être acquis in utero ou après la naissance. On considère que 2/3 des transmissions verticales sont consécutives à une EVA sans aucune histoire clinique d'herpès chez la mère et le conjoint.

La césarienne est, actuellement, réservée aux seuls cas où il existe des lésions herpétiques pendant le travail, et pour certains, en l'absence de lésions cliniques herpétiques si la primoinfection génitale (ou le 1^{er} épisode génital non primaire) date de moins d'un mois. Dans tous les cas, si la mère présente des lésions herpétiques ou a des antécédents d'herpès génital, des prélèvements oculaires et pharyngés sont réalisés chez le nouveau-né. Le traitement du nouveau-né par aciclovir IV (60mg/kg/jr) doit être fait en urgence dans toutes les situations à risque (présence de lésions herpétiques chez la mère pendant le travail ou dans le mois précédent,) éventuellement interrompu si les prélèvements cultures et PCR sont négatifs.

Recommandations thérapeutiques :

herpès génital et grossesse

La conférence de consensus de 2002 recommande la prescription systématique d'aciclovir per os à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée (400 mg x 3/jour) chez les femmes ayant eu un 1^{er} épisode d'herpès génital pendant la grossesse.

Ce même schéma thérapeutique chez les femmes ayant un herpès génital récurrent ou tout simplement séropositives pour l'HSV-2, est utilisé par certains (non validé par la conférence de consensus).

Les femmes n'ayant pas d'antécédent d'herpès génital doivent éviter tout contact sexuel ou oro-génital si le partenaire a des antécédents d'herpès génital ou buccal. Enfin, le nouveau-né ne doit pas être exposé à des adultes ayant des lésions d'herpès buccal.

Herpès génital et infection VIH :

Le taux de coinfection HIV/HSV-2 est très important dans les pays dits en développement ainsi que chez les hommes homosexuels où la prévalence est proche de 90 %.

Il est bien démontré que l'herpès génital facilite la transmission et l'acquisition du VIH, par augmentation de la perméabilité de la muqueuse créée par l'ulcération mais aussi parce que l'infection HSV-2 symptomatique ou non est susceptible de stimuler la réplication du VIH et donc d'augmenter la charge virale

A ce titre l'EVA est multipliée par 4 chez les patients VIH +

Ainsi selon les études on considère que le risque d'acquisition du VIH est multiplié par 3 en cas d'herpès génital

Par ailleurs, au plan clinique, chez les immunodéprimés VIH, les infections herpétiques prennent un caractère, volontiers chronique, plus sévère, un aspect ulcéro végétant.

Enfin, au plan thérapeutique, la résistance à l'aciclovir doit être évoquée en cas d'échec clinique.

Herpès génital et vaccins :

Aucun vaccin n'a apporté la preuve d'une efficacité

RÉFÉRENCES :

1. Janier M : herpès des organes génitaux externes en dehors de la grossesse. Clinique, valeur diagnostique de la clinique, évolution. Ann. Dermatol. Venereol. 2002, 129 : 586-96
2. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. Lancet. 2007 370 : 2127-2137
3. Malkin JE, Morand P, Malvy D, et al. Seroprevalence of HSV1 et HSV2 infection in the general French population. Sex. Transm Infect. 2002 ; 78(3) : 201-3
4. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley R, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. N. Engl. J. Med. 1995, 333 : 770-5

5. Tronstein E, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Warren T et al. Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011 ; 305 : 1141-9
6. LeGoff J, Pere H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology* . 2014 ; doi.10.1186/1743-422X-11-83
7. Zhu XP, Muhammad ZS, Wang JG, Lin W, Guo SK, Zhang W et al. HSV-2 Vaccine: current status and insight into factors for developing an efficient vaccine. *Viruses*. 2014 ; 6 : 371-390
8. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 3;8 : CD009036