

Affections provoquées par les micro-organismes

Herpès génital

B. MILPIED, M. JANIER, CH. DERANCOURT, J.-L. VERRET, E. CAUMES, F. BOUSCARAT
ET LA SECTION MST DE LA SFD

L'herpès génital est l'une des MST les plus répandues dans le monde et il représente la première cause d'ulcère génital. La prévalence de l'herpès génital a augmenté régulièrement depuis une vingtaine d'années.

Épidémiologie

Les études virologiques estiment qu'actuellement 90 p. 100 des herpès génitaux sont imputables à HSV-2 et 10 p. 100 à HSV-1. En France, une étude récente a estimé la séroprévalence HSV-2 à 15 p. 100, la séroprévalence HSV-1, étant dans les deux sexes d'environ 65 p. 100.

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 possible à partir de lésions symptomatiques (réurrences essentiellement), mais l'un des grands facteurs de transmission est l'excrétion virale asymptomatique.

LES FACTEURS ASSOCIÉS À LA SÉROPOSITIVITÉ HSV-2

Ce sont : un âge élevé, la race noire, 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 HSV2 semble diminuée chez les patients utilisant fréquemment et correctement des préservatifs.

L'INFECTION GÉNITALE HSV-1

Pour l'infection génitale HSV-1, les facteurs de risque sont l'âge et un haut niveau d'activité sexuelle, en particulier par contact orogénital (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 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

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique (50 à 90 p. 100). 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 (vulvite érosive). Une atteinte cervicale, volontiers asymptomatique est fréquente (80 p. 100 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, méningite, radiculopathies sacrées, encéphalite, myélite et syndrome de Guillain-Barré ont été exceptionnellement rapportés. Une dissémination cutanée ou viscérale est exceptionnelle chez les patients immuno-compétents. 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), coïts répétés.

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 vésiculopustuleux, évoluant vers de petites érosions confluentes à contours polycycliques ; il s'y associe dans 50 p. 100 des cas une adénopathie sensible ; le siège est relativement fixe pour un même patient. 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 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 p. 100 des transmissions s'effectueraient au cours d'une phase d'excrétion virale asymptomatique).

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

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

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

RECHERCHE D'ANTIGÈNES

Ces techniques mettent en évidence les antigènes viraux directement dans le prélèvement, soit par immunofluorescence (IF), soit par ELISA, mais manquent de sensibilité et ne sont pas conseillées.

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).

La culture permet l'identification du type viral et l'isolement de la souche en vue de réaliser un antivirogramme.

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 des prélèvements jusqu'au laboratoire.

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

PCR

Les techniques de biologie moléculaire et en particulier la PCR (*polymerase chain reaction*) ont conquis en quelques années une place importante dans le diagnostic virologique, l'ensemble des données faisant apparaître la PCR comme beaucoup plus sensible que la culture. Elle est recommandée lorsque cela est possible. Le typage HSV-1/HSV-2 est possible.

SÉROLOGIES HERPÉTIQUES

La sérologie permet de préciser le statut immunitaire et la séroconversion.

Les sérologies classiques, inscrites à la nomenclature (Élisa) recherchent les anticorps anti-HSV sans différencier les anticorps anti-HSV-1 et HSV-2. Elles n'ont donc pas d'intérêt diagnostique. Elles conservent un intérêt pour le diagnostic de primo-infection (séroconversion à 15 jours d'intervalle).

Les sérologies spécifiques de type (Élisa, Blot) ne sont pas à la nomenclature. Elles ont, actuellement, surtout un intérêt épidémiologique. 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. 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.

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/penciclovir.

Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir a une disponibilité de l'ordre de 54 p. 100 ; 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 triphosphorylé. Cependant, il n'a pas l'AMM en France. 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.

En traitement préventif des récurrences, une durée minimale d'un an de traitement est nécessaire avec discussion une à deux 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.

Recommandations thérapeutiques **Herpès génital : primo-infection et premier épisode clinique**

Aciclovir *per os* : 200 mg x 5/j ou 400 mg x 3/j (IV : 5 mg/kg toutes les 8 h) pendant 7 à 10 jours.
En aucun cas, ce traitement ne prévient la survenue ultérieure de récurrences.
Ou valaciclovir à la dose de 500 mg x 2/j *per os* pendant 10 jours.

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.

Herpès génital : traitement préventif des récurrences

Chez les patients présentant au moins 6 récurrences annuelles.
Valaciclovir : 500 mg/j *per os* en une prise.

TRAITEMENTS TOPIQUES

L'aciclovir en crème a une activité bien moindre que lorsqu'il est prescrit *per os* et n'apporte pas un bénéfice suffisant pour être cliniquement significatif. En pratique, les traitements topiques n'ont qu'une place limitée dans l'arsenal thérapeutique de l'herpès génital.

PRÉVENTION

L'information et l'éducation des patients ayant un herpès génital sont les éléments clés de la prévention.

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 un nourrisson sur 10 000.

Parmi les femmes enceintes, environ 5 p. 100 ont une lésion d'herpès génital clinique récurrent dans leurs antécédents ; le risque d'herpès néonatal en présence d'une récurrence clinique maternelle lors de l'accouchement est de 4 p. 100 ; il est de 0,04 p. 100 en cas d'excrétion virale asymptomatique ; la transmission se produit dans 85 p. 100 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.

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 primo-infection 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 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 sont négatifs).

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).

Dans tous les cas, une femme n'ayant pas d'antécédent d'herpès génital doit éviter tout contact sexuel ou orogénital si son 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.

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^e semaine d'aménorrhée (400 mg x 3/jour) chez les femmes ayant eu un 1^{er} épisode d'herpès génital pendant la grossesse.

Références

- Janier M. Herpès des organes génitaux externes en dehors de la grossesse. Clinique, valeur diagnostique de la clinique, évolution. Ann Dermatol Venerol 2002;129:586-96.
- Halioua B, Malkin JE, Morand P, Malvy D, de Labareyre C, Hercberg S. Étude épidémiologique de l'herpès génital en France : résultats de l'étude herpimax génitale réalisée chez 7 821 sujets. Ann Dermatol Venerol 2000;127:4S44-4S45.
- 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.