

Infections à virus de l'herpès simplex : mise à jour pour le praticien

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 886-93

P. Meylan

Dr Pascal Meylan
 Institut de microbiologie et
 Service des maladies infectieuses
 CHUV, 1011 Lausanne
 pascal.meylan@chuv.ch

Herpes simplex virus infections, an update for the practitioner

The herpesviruses HSV-1 and -2 classically infect the oral and genital area respectively. They descend from a common ancestor but have evolved separately since several million years, getting each adapted to these areas. Thus, while both can infect either site, HSV-1 reactivates often orally, while HSV-2 does so in the genital area. The following facts are stressed, because we think they are new, or worth attention regarding HSV epidemiology (plateauing of the HSV-2 epidemic in the US, growing share of HSV-1 as a genital herpes agent), clinical expression (extra-oral and extra-genital lesions, severity of gingivostomatitis), diagnosis (confusing herpes and zoster in the trigeminal and sacral areas) and treatment (relative worth of suppressive and episodic treatments of genital herpes, as well as shortening of these latter, and treatment of gingivostomatitis and herpes labialis).

Les virus de l'herpès simplex HSV-1 et -2 infectent chacun classiquement la sphère orale et génitale. Ils dérivent d'un ancêtre commun, mais ont évolué séparément depuis quelques millions d'années, s'adaptant à ces sites. Ainsi, alors qu'ils peuvent infecter l'un ou l'autre site, l'HSV-1 ne réactive souvent qu'en position orale et l'HSV-2 en position génitale. On souligne les faits suivants, nouveaux ou dignes d'attention : épidémiologiques (pic de l'épidémie de HSV-2 aux Etats-Unis, part croissante de HSV-1 dans les infections génitales), cliniques (lésions extra-orales ou extragénitales, sévérité de la gingivostomatite herpétique), diagnostiques (confusion herpès-zona dans les territoires trigéminals ou sacrés) et thérapeutiques (mérites respectifs des traitements supprimeurs et épisodiques et raccourcissement des schémas de traitement de ces derniers dans l'herpès génital, traitement de la gingivostomatite et de l'herpès labial).

INTRODUCTION

Le but du présent article est d'attirer l'attention du praticien sur des caractéristiques insuffisamment connues ou des modifications récentes de l'épidémiologie, du diagnostic ou de la prise en charge thérapeutique des infections causées par le virus de l'herpès simplex. Il ne peut pas, pour des raisons évidentes, remplacer des monographies plus complètes sur ce sujet.¹⁻³ Les *Herpesviridae* sont de gros virus enveloppés contenant, dans une capsid à symétrie icosaédrale, un génome d'ADN en double brin d'une taille de 120 à 230 kilobases dont l'expression est ordonnée au cours du cycle de réplication. Après l'infection primaire, les herpesvirus établissent une infection latente dans différents types cellulaires, avec des fréquences variables de réactivation, s'accompagnant ou non de symptômes. Les herpesvirus sont généralement spécifiques aux espèces de vertébrés qu'ils infectent. La sous-famille des *alpha-herpesvirinae*, comportant près d'une centaine de gènes, regroupe des espèces virales au cycle de réplication assez rapide, détruisant les cellules qu'ils infectent de manière productive, et qui établissent une infection latente dans des neurones sensoriels périphériques. Mis à part de nombreuses espèces virales infectant diverses espèces animales, on trouve chez l'être humain le virus de l'herpès simplex humain (HSV) ainsi que le virus de la varicelle-zona (VZV).¹ Il existe deux types d'HSV : HSV-1, qui est un virus transmis par contact simple, souvent durant la petite enfance, localisé classiquement au niveau orofacial (latence dans le ganglion trijumeau). Sa prévalence atteint 80% de la population adulte en Suisse.⁴ Par contraste, HSV-2 est un virus transmis par voie sexuelle à partir de l'adolescence, localisé au niveau génital (latence dans les ganglions sacrés), et atteignant une prévalence variant largement selon le risque de maladie sexuellement transmise, de près de 20% dans la population générale suisse adulte.⁴

PHYLOGENÈSE DE HSV-1 ET HSV-2

La comparaison de la séquence de l'acide nucléique de HSV-1 et HSV-2 montre qu'il s'agit de deux virus proches cousins, présentant une homologie de 50% au



niveau des nucléotides, une organisation quasiment identique de leurs quelque 90 gènes ainsi qu'une antigénicité largement partagée (de nombreux tests sérologiques ne permettent pas de distinguer l'infection par HSV-1 et HSV-2). Clairement, ces deux virus dérivent d'un ancêtre commun qui infectait un ancêtre de l'être humain. La mesure de la divergence entre les gènes de différents virus permet de construire un arbre phylogénétique, dont la longueur des branches est proportionnelle au temps écoulé depuis les branchements, à l'hypothèse près, vraisemblable, que chaque branche évolue à une vitesse analogue. Il se trouve que si l'on observe l'arbre phylogénétique des *alpha-herpesvirinae* de mammifères et l'arbre des mammifères eux-mêmes, ces deux arbres sont congruents (figure 1). On interprète ce fait comme l'évidence que ces virus ont évolué avec leurs hôtes mammifères, se séparant en deux espèces virales séparées lorsque leur espèce hôte en faisait de même, un phénomène appelé co-spéciation. Or l'arbre phylogénétique des vertébrés nous fournit, par la datation géologique de leurs fossiles, une horloge absolue permettant de dater leurs branchements, mais aussi ceux de leur virus. On a ainsi une idée relativement précise de la vitesse d'évolution de cette famille de virus au cours des cent millions d'années écoulées!⁵ On estime donc que HSV-1 et HSV-2 ont divergé d'un ancêtre commun (probablement un virus qui infectait indifféremment la sphère orale et génitale, comme le font généralement les *alpha-herpesvirinae* simiens actuels) il y a environ huit millions d'années. Ceci se serait produit sous l'influence de modifications du comportement sexuel de nos aïeux (baisse de la fréquence des contacts orogénitaux directs ou indirects, qui sont fréquents chez la plupart des primates non humains) conduisant à une isolation microbiologique de la sphère orale et génitale, de sorte que chaque virus a pu évoluer séparément et s'adapter préférentiellement respectivement à la sphère orale pour HSV-1, et à la sphère génitale pour HSV-2.⁶

L'évidence la plus frappante de cette adaptation est la capacité très nette pour HSV-1 de réactiver fréquemment

au niveau oral mais non génital, alors que l'inverse est vrai pour HSV-2.⁷ Il s'est donc agi d'un phénomène extraordinaire durant lequel deux virus ont divergé en s'isolant dans deux épidémies séparées se déroulant à moins d'un mètre l'une de l'autre chez la même espèce!

ACTUALITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les tendances notables épidémiologiques sont les suivantes: la répétition périodique aux Etats-Unis d'une large étude d'évaluation de santé d'un échantillon représentatif de la population générale (National Health and Nutrition Examination Survey) a permis d'évaluer l'évolution de la prévalence des HSV entre les campagnes 1988-1994 et 1999-2004. En une décennie, faisant suite à une forte progression de l'épidémie de HSV-2 durant les années 80, on a observé un déclin de la séroprévalence de HSV-2 de 21% (séroprévalence ajustée à l'âge, IC 95%: 19,1-23,1) en 1988-1994 à 17% (IC 95%: 15,8-18,3) en 1999-2004. Concernant HSV-1, on a aussi observé un léger déclin de la séroprévalence: de 62% (IC 95%: 59,6-64,6) pour la campagne 1988-1994 à 57,7% (IC 95%: 55,9-59,5) pour celle de 1999-2004.⁸ Les déclins sont particulièrement marqués dans les tranches d'âge les plus jeunes. En Suisse, par rapport aux valeurs de séroprévalence respectivement de 19,3 pour HSV-2 (IC 95%: 17,6-21,1) et de 80% pour HSV-1 (IC 95%: 78,1-81,8) observées en 1992-1993 chez des adultes de 35 à 64 ans, nous n'avons pas pu répéter plus récemment ce genre d'étude dans un échantillon représentatif de la population générale de sorte que les tendances sont incertaines, même si une étude chez des femmes enceintes à Lausanne suggère une forte augmentation de la séroprévalence de HSV-2 dans cette catégorie de la population (*Kucera et coll., soumis pour publication*).

D'autre part, on observe dans l'ensemble du monde développé (il n'existe pas de données concernant les pays en voie de développement) qu'une proportion croissante, voire une majorité des infections génitales primaires, en particu-

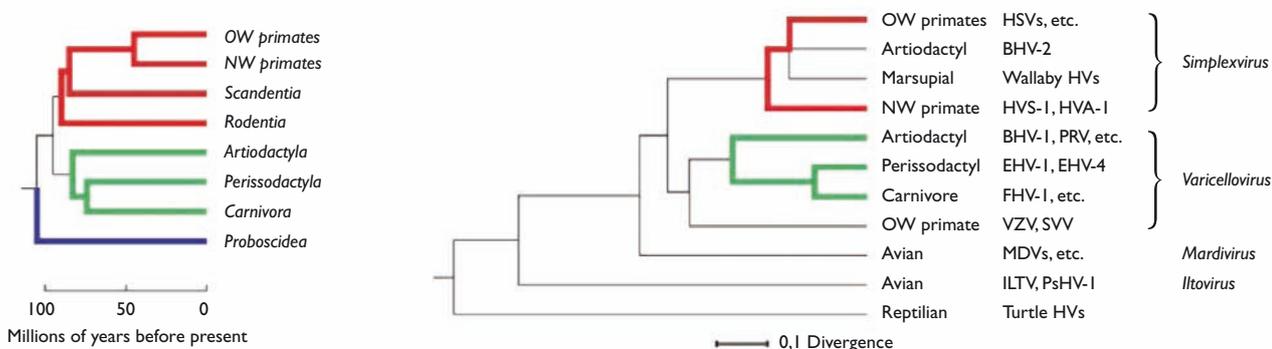
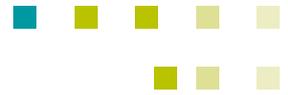


Figure 1. Comparaison de l'arbre phylogénétique des mammifères euthériens (droite) et des alpha-herpèsvirus qui les infectent (D'après réf.⁵).

La coalescence de ces arbres permet d'en déduire un phénomène de cospéciation durant lequel chaque virus a coévolué avec son hôte, y compris lorsque ce dernier subissait un événement de spéciation (séparation en deux populations évoluant en espèces séparées). L'existence de l'échelle de temps géologique permet une datation absolue des événements de spéciation des euthériens et donc des virus qu'ils hébergent, et permet d'étalonner l'horloge moléculaire, c'est-à-dire la vitesse d'évolution des alpha-herpèsvirus. On peut donc reconstruire l'histoire de ces derniers jusqu'à 100 millions d'années dans le passé!



lier chez les jeunes, sont causées par HSV-1⁹⁻¹¹ et non plus par HSV-2. On avance les causes potentielles suivantes pour expliquer ce phénomène: baisse de la séroprévalence de HSV-1, laissant une population croissante d'adolescents non immuns lors de leurs débuts sexuels, et augmentation de la fréquence des pratiques orogénitales. Dans certaines études d'ailleurs, la présence d'un herpès labial chez le partenaire et l'anamnèse de relations orogénitales apparaissent comme des facteurs de risque d'HSV-1 génital.^{9,12} Il faut remarquer, comme mentionné plus haut, que l'importance clinique d'une telle infection réside essentiellement dans l'infection primaire, y compris le risque de transmission verticale si elle se produit durant la période périnatale, alors que le risque de récurrence ultérieure est faible comparé à HSV-2.

ACTUALITÉS CLINIQUES

La présentation clinique d'une primo-infection herpétique orale ou génitale, ainsi que des récurrences aux deux niveaux, est assez bien connue dans ses formes typiques.² Nous aimerions ici souligner les trois faits suivants.

VARIABILITÉ DE L'EXPRESSION CLINIQUE

Sévérité

Aussi bien les primo-infections que les récurrences d'herpès oral et génital varient largement en termes de sévérité, allant de l'infection asymptomatique (probablement la plus fréquente, même dans les infections primaires) à l'infection symptomatique sous forme d'ulcérations des muqueuses disséminées orales ou génitales, s'accompagnant de complications telles que méningites aseptiques et syndromes radiculaires sacrés avec trouble de la miction lors de primo-infections génitales (HSV-2). Il existe de nombreuses expressions cliniques intermédiaires, y compris paucisymptomatiques, de sorte que la majorité des individus avec herpès génital ou oral ignorent leur statut infectieux.⁸

Si les manifestations cliniques d'une primo-infection sont souvent plus sévères et durables (jusqu'à deux semaines) que celles d'une récurrence, il faut reconnaître que ces caractéristiques se recouvrent, de sorte que chez un patient donné, il est impossible de reconnaître une primo-infection d'une récurrence sur une base clinique, sans documenter une séroconversion.¹³

Gingivostomatite herpétique chez le jeune enfant

En particulier chez le jeune enfant, la primo-infection par HSV-1 peut causer une gingivostomatite dont la durée et la sévérité sont peut-être sous-estimées. En effet, Amir et coll. ont rapporté, parmi 36 enfants entre 12 et 77 mois, le cours d'une gingivostomatite herpétique prouvée virologiquement.¹⁴ Ces enfants étaient référés par leur pédiatre moins de 72 heures après le début des symptômes à une consultation ambulatoire pédiatrique d'un hôpital local. Pour quinze d'entre eux, une documentation sérologique était disponible, démontrant une séroconversion dans dix cas. La durée des lésions orales allait de sept à dix-huit jours (moyenne: douze jours). La plupart présentaient des symptômes géné-

raux (fièvre chez 88%, durant de 0-8 jours, moyenne 4,4 jours). Les douleurs à la déglutition se manifestaient par le fait que les enfants bavaient (85%, durant 0-13 jours, moyenne 6,6 jours), avaient de la difficulté à manger (tous, durant 4-17 jours, moyenne 9,1 jours, dont 53% ayant une prise alimentaire abaissée et 47% ne pouvant rien manger pendant au moins deux jours). Même la prise de boisson était perturbée chez 35 d'entre eux, dont deux qui étaient incapables de toute prise de boisson. La principale complication observée était la déshydratation, trois enfants étant hospitalisés pour une réhydratation intraveineuse de trois à quatre jours. Évidemment, cette série décrit la partie émergée cliniquement d'un iceberg dont la partie submergée sont les primo-infections herpétiques a- ou oligo-symptomatiques. Elle établit cependant que cette maladie se manifeste chez une proportion substantielle d'enfants par des manifestations qu'on ne souhaiterait pas à son pire ennemi, et que l'on voudrait raccourcir autant que possible par un traitement (voir: actualités thérapeutiques).

Localisation

Si l'inoculation au niveau oral ou génital se produit le plus souvent au niveau de la muqueuse orale ou des organes génitaux, les réactivations peuvent produire des lésions dans l'ensemble des dermatomes concernés, c'est-à-dire deuxième et troisième branches du trijumeau en cas d'herpès oral, et nerfs sacrés en cas d'herpès génital, par exemple sur les fesses et les cuisses (herpès «extragénital»). Ce phénomène semble plus fréquent chez les femmes.¹⁵ Dans notre expérience, de telles lésions cutanées plutôt que muqueuses sont plus fréquemment confondues avec des récurrences de zona (voir ci-après).

ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES

Choix du test diagnostique

Si les directives nationales mentionnent encore diverses approches diagnostiques, culture, détection d'antigène par fluorescence et *Polymerase chain reaction* (PCR),³ ces dernières années ont vu la détection des *alpha-herpesviridae* par PCR en temps réel se généraliser. Les principaux avantages de cette approche sont la sensibilité, la quantitativité et la robustesse de ce système de détection qui peut être appliqué à des spécimens, relativement indépendamment de la nature du spécimen (seuls les frottis gélosés ou au charbon actif sont à éviter) et de la durée de transport du spécimen avant analyse. De plus, on dispose de tests capables de reconnaître spécifiquement HSV-1 et HSV-2 en une seule étape.¹⁶ Enfin, ce type de test se prête à un multiplexage, c'est-à-dire à regrouper plusieurs tests (soit: HSV-1, HSV-2 et VZV) dans le même «tube» (il s'agit en fait d'un puits de microplaque), permettant ainsi de faire baisser le coût unitaire de l'analyse et d'offrir au clinicien un bloc d'analyses correspondant à un tableau clinique, comme le montre l'exemple ci-après. En fait, faut-il pratiquer un test diagnostique chez tout patient présentant un herpès (tableau 1)? On admet en général qu'un herpès oral typique à la jonction cutanéomuqueuse des lèvres ne requiert pas une telle confirmation. Dans le cas d'une localisation moins typique,¹⁷ une telle recherche se justifie, par PCR lorsque des lésions

Tableau 1. Guide abrégé pour l'emploi des tests diagnostiques dans la prise en charge de l'herpès

PCR: Polymerase chain reaction; HSV: virus de l'herpès simplex; VZV: virus de la varicelle-zona.

Patient non immunocompromis

- Herpès oral de localisation typique: pas de confirmation nécessaire
- Lésions d'autres localisations: PCR HSV-VZV
- Herpès génital: confirmer à une reprise dans la vie du patient le diagnostic
 - En présence de lésions: PCR HSV spécifique de type
 - En l'absence de lésions: sérologie spécifique de type (basée sur les glycoprotéines G: le patient est-il infecté par HSV-2?)

Patient immunocompromis

- Considérer une investigation microbiologique lors de chaque épisode

sont présentes. Il est généralement admis aussi que tout diagnostic clinique d'herpès génital doit être confirmé par un test de laboratoire distinguant entre HSV-1 et -2 au moins une fois dans la vie du patient.¹⁸ Cette attitude est justifiée, d'une part par l'importance pronostique du type d'HSV impliqué, HSV-2 causant beaucoup plus fréquemment des lésions récidivantes que HSV-1, comme mentionné plus haut, et d'autre part, vu l'importance sur le plan sociopsychologique d'un diagnostic d'herpès génital, il convient de le confirmer de manière objective.¹⁸

En l'absence de lésions, il est possible de diagnostiquer un herpès génital causé par HSV-2 par sérologie (détection d'anticorps sériques anti-HSV-2). Il faut cependant prendre soin de vérifier que le laboratoire auquel on adresse le spécimen dispose d'un test capable de détecter les anticorps spécifiques de HSV-1, respectivement de HSV-2. En raison des nombreuses spécificités antigéniques partagées, les tests sérologiques basés sur des lysats de virus ne permettent pas de diagnostiquer sérologiquement spécifiquement ces deux virus, même si leurs producteurs prétendent souvent le contraire.¹⁹ En fait, seuls des tests basés sur les glycoprotéines gG-1 et gG-2, qui ne présentent pas de déterminants antigéniques partagés, permettent un diagnostic différentiel sérologique de ces deux infections.¹⁹ Il faut savoir que les anticorps dirigés contre ces glycoprotéines n'apparaissent qu'après plusieurs semaines: ils n'ont donc pas de rôle à jouer dans le diagnostic de l'infection aiguë (au contraire des tests non spécifiques de type), mais plutôt bien dans celui de l'infection latente ou récidivante.

Confusions diagnostiques entre herpès et zona

Les lésions élémentaires (rash vésiculeux localisé) ne permettent pas, en principe, de distinguer entre une récurrence d'herpès et un zona. Le diagnostic différentiel se fonde sur le nombre anamnestique d'épisodes et leur localisation, voire leur congruence avec certains dermatomes (par exemple: thoraciques). Cependant, l'expérience montre qu'en l'absence d'herpès récidivant fréquemment, et dans les territoires oral ou génital, il n'est pas rare de confondre les deux étiologies (figure 2). Pour cette raison, à partir de 2007, nous avons systématiquement testé pour HSV et VZV les spécimens qui nous étaient soumis avec une demande isolée pour HSV ou VZV. Ceci nous a permis de déterminer à quelle fréquence on trouvait du HSV-1 ou HSV-2, ou du VZV selon que le clinicien demandait ou non ce test (ta-



Figure 2. Herpès ou zona

A. Exemple d'une récurrence d'herpès causée par HSV-1 au niveau céphalique, avec une distribution unilatérale dans les territoires du nerf trijumeau (V1 et V2), aisément confondue cliniquement avec un zona de ce même nerf. **B.** Zona sacré nécessitant un diagnostic de laboratoire afin de le différencier d'une récurrence herpétique, chez un hôte immunocompromis.

bleau 2). On constate à la lecture de ce tableau qu'il est beaucoup plus fréquent pour un clinicien de demander HSV seul plutôt que VZV seul. Cette observation est probablement cohérente avec l'hypothèse que les cliniciens sont plus confiants dans un diagnostic clinique de varicelle ou de zona, sans ressentir le besoin de le confirmer par un test. Parmi les tests non demandés, près de 2% donnent un résultat positif pour VZV ou HSV, alors que parmi les tests demandés par le clinicien, 20,4% sont positifs pour VZV et 24,8% pour HSV. La vaste majorité des résultats positifs in-soupçonnés correspondent à des VZV trouvés dans des spécimens pour lesquels le clinicien ne demandait qu'un test pour HSV (49/52). Quelles peuvent être les raisons de ces résultats inattendus? Un examen de 27 dossiers cliniques disponibles donne les pistes suivantes, concernant 26 cas avec des zones non suspectés. D'une part, dans les 24 cas de zona où un diagnostic clinique initial était mentionné, six faisaient mention de l'hypothèse d'un zona, suggérant qu'une erreur de nomenclature (voir le terme de herpès zoster!) ou de transcription expliquait la demande d'analyse mal ciblée. Au contraire, dans dix cas, le diagnostic initial faisait état d'une suspicion d'herpès. Les lésions étaient situées dans cinq cas au niveau génital et dans trois cas au niveau céphalique. Il est donc relativement courant de confondre dans ces territoires un zona du nerf facial ou des

Tableau 2. Fréquence de HSV ou VZV non suspectés*
HSV: virus de l'herpès simplex; VZV: virus de la varicelle-zona.

Tests effectués	Total	Dont positifs	(%)
VZV demandés	n = 1536	313	(20,4)
VZV non demandés	n = 2670	49	(1,8)
HSV-1 demandés	n = 4406	630	(14,3)
HSV-1 non demandés	n = 228	1	(0,4)
HSV-2 demandés	n = 4409	376	(8,5)
HSV-2 non demandés	n = 228	2	(0,9)
Total non demandés	n = 3126	52	(1,7)

* Le nombre de tests effectués et positifs est analysé selon que le clinicien avait demandé ou non l'analyse pour chacun des virus.



racines sacrées avec un herpès, respectivement oral ou génital. Quoi qu'il en soit, ces observations supportent notre politique d'offrir un test combiné pour les deux virus, d'autant plus si le test multiplexé permet de l'offrir sans surcoût par rapport au test simple.

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Les médicaments utilisables pour le traitement et la prévention sont respectivement l'aciclovir (ACV) et son pro-médicament, le valaciclovir (VCV), dont la biodisponibilité permet une posologie nettement simplifiée, ainsi que le famciclovir (FCV), pro-médicament du penciclovir. Ces deux médicaments présentent des différences significatives du point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique, mais qui, globalement, résultent en une efficacité antivirale comparable dans le traitement des infections causées par les virus HSV et VZV.^{3,17,18}

Les infections herpétiques se caractérisent par des infections primaires plus ou moins symptomatiques. Il est établi qu'un traitement antiviral raccourcit les manifestations cliniques d'un herpès génital primaire de l'ordre d'une semaine (5 x 200 mg ou 3 x 400 mg ACV/jour ou 2 x 1000 mg/jour VCV pendant 7-10 jours).^{20,21} Ce traitement n'a pas d'effet sur la fréquence des réactivations ultérieures qui dépendent du type de virus et du lieu d'inoculation, HSV-1 réactivant fréquemment au niveau oral et HSV-2 fréquemment au niveau génital.

En présence de récurrences fréquentes d'herpès génital, deux approches permettent de limiter la morbidité et le poids psychologique de cette maladie.

HERPÈS GÉNITAL

Choix entre traitement supprimeur et traitement épisodique dans le traitement de l'herpès génital récidivant

D'une part, il est possible de traiter les épisodes cliniques par des antiviraux lorsque les premiers symptômes, voire les prodromes, sont reconnus par le patient. Des traitements utilisant différents médicaments ont été validés, tous fondés sur un traitement débuté par le patient, lequel dispose de la prescription et/ou du médicament afin de le prendre sans retard. Dans ce contexte, on peut compter sur un raccourcissement des symptômes de l'ordre d'un jour, donc d'environ 20% de la période symptomatique.^{3,18}

Depuis une dizaine d'années, une série de publications ont testé des régimes antiviraux de plus en plus courts pour cette indication. Comme le montre la figure 3, la durée de tels régimes a, au début des années 2000, chuté rapidement de cinq à deux, voire un jour, sans baisse d'efficacité. Cette observation est compatible avec la notion, particulièrement vraie pour des lésions récidivantes, que la fenêtre d'opportunité pour raccourcir un épisode avec un antiviral est très courte chez un hôte normal. En effet, la réponse immunitaire anamnésique va contrôler rapidement la réplication virale indépendamment du traitement antiviral. On peut donc considérer les régimes de cinq jours comme obsolètes et recommander dans cette indication l'aciclovir 3 x 800 mg/jour pendant deux jours²² (prix actuel pour un gé-

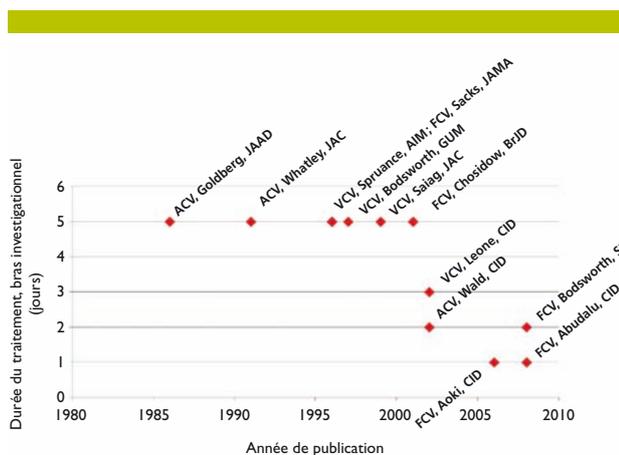


Figure 3. Raccourcissement de la durée des régimes de traitement épisodique pour les récurrences d'herpès génital

Les points indiquent en ordonnée la durée en jours du bras investigational de l'étude et en abscisse l'année de publication. Voir le texte pour les références.

nérique, nombre effectif de capsules: CHF 16.– selon le compendium des médicaments), le valaciclovir 2 x 500 mg/jour pendant trois jours²³ (CHF 18.–) ou enfin le famciclovir 2 x 1000 mg en un jour²⁴ (CHF 60.–).

D'autre part, et dans la mesure où les régimes décrits ci-dessus n'altèrent pas la fréquence des récurrences mais ne font que les raccourcir modestement, on a également développé des régimes dits supprimeurs qui font baisser de 80% la fréquence des récurrences (il s'agit essentiellement d'aciclovir 2 x 400 mg/jour (environ CHF 4.–/jour), de valaciclovir 1 x 500 ou 2 x 250 mg/jour (CHF 3.–/jour) ou de famciclovir 2 x 50 mg/jour (CHF 15.–/jour)).

Si un traitement épisodique raccourcit les épisodes de récurrences de 20%, tandis qu'un traitement supprimeur en diminue l'incidence de près de 80%, on peut s'attendre à ce qu'un traitement supprimeur diminue de manière nettement plus importante le nombre de jours pendant lesquels le patient présente des lésions douloureuses. C'est ce qu'a vérifié une étude ayant randomisé des patients avec herpès génital récidivant à du valaciclovir épisodique ou supprimeur: durant le suivi, les patients sous traitement supprimeur ont présenté près de six fois moins de jours avec lésions douloureuses.²⁵

S'il n'existe pas de différence d'efficacité entre le valaciclovir et le famciclovir du point de vue clinique dans le traitement de l'herpès génital, il faut noter par contre une différence d'efficacité entre ces médicaments lorsqu'on considère l'excrétion virale dans les sécrétions génitales. En effet, dans deux études datant des années 90, on a pu montrer que, sous valaciclovir, la probabilité de détecter le virus herpétique est réduite de plus de deux fois comparée au famciclovir.²⁶ L'importance de cette observation tient au fait que l'un des effets démontrés d'un traitement supprimeur de valaciclovir est de réduire significativement la transmission de HSV-2 à un partenaire non infecté.²⁷ On voit donc qu'on ne peut pas sans autre extrapoler un tel bénéfice à un traitement supprimeur de famciclovir.



En bref, le choix entre traitement supprimeur et épisodique, voire l'abstention thérapeutique, est une décision qui se prend en concertation avec le patient dans un entretien de type «counseling», en tenant compte principalement des facteurs suivants : fréquence des récurrences, sévérité des récurrences, effet du traitement supprimeur sur la transmission, poids sociopsychologique de la maladie pour le patient, attitude du patient envers les médicaments, et situation asséurologique.³

On voit que, récemment, le raccourcissement des traitements épisodiques a rendu ces derniers plus confortables et meilleur marché pour le patient, inclinant légèrement la balance en leur faveur. Par ailleurs, si l'on souhaite un traitement supprimeur, l'énorme expérience de sécurité avec l'aciclovir et de son promédicament le valaciclovir, une efficacité supérieure du point de vue de la suppression de l'excrétion de virus ainsi que des considérations pharmaco-économiques feraient choisir le valaciclovir.

HERPÈS ORAL

Traitement de la gingivostomatite herpétique?

Il faut tout d'abord noter que le traitement de la primo-infection génitale, chez l'adulte, est une pratique établie.^{3,18} Au contraire, malgré la sévérité fréquente de cette maladie comme noté précédemment, la pratique pédiatrique consiste en général en un traitement symptomatique de la primo-infection orale. Quoiqu'il existe quelques publications évaluant le rôle d'un traitement antiviral dans cette indication, on ne trouve qu'une étude qui réponde à des standards d'étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle.²⁸ 72 enfants avec une gingivostomatite, dont 61 étaient prouvées d'étiologie herpétique par culture, étaient randomisés à recevoir de l'aciclovir suspension, 15 mg/kg ou un placebo identique cinq fois par jour pendant sept jours. Parmi les *end-points* les plus significatifs, la médiane du

temps jusqu'à disparition des lésions orales, des difficultés à s'alimenter et à prendre des boissons, était raccourcie de plus de 50%. L'excrétion de virus était raccourcie de cinq à un jour, un effet potentiellement important en termes épidémiologiques. Malgré ce raccourcissement hautement significatif d'une maladie relativement sévère, et en l'absence d'autres études de qualité, plus récentes ou testant le valaciclovir, une méta-analyse Cochrane²⁹ conclut : «There is some weak evidence that aciclovir can be an effective treatment in decreasing some of the symptoms caused by primary herpetic gingivostomatitis». On ne peut échapper à l'impression que dans ces circonstances, les jeunes enfants sont une population vulnérable et mal desservie !

Traitement de l'herpès labial récidivant

L'herpès labial récidivant est une condition de sévérité variable, souvent bénigne, même si gênante au plan esthétique, et ne nécessitant souvent pas de traitement particulier, ou alors de simples pansements visant à protéger les lésions et à atténuer leur caractère disgracieux.

Il se trouve néanmoins que, comme pour l'herpès génital, des études ont validé des schémas de traitements épisodique et supprimeur de l'herpès labial,¹⁷ d'ailleurs rarement utilisés. Compte tenu de la bénignité de ces lésions, des traitements topiques ont également été étudiés. En bref, on peut considérer que l'aciclovir crème à 5% (application cinq fois par jour pendant quatre jours) permet de raccourcir d'une demi-journée en moyenne la durée des lésions, que le traitement débute pendant les prodromes ou lorsque les lésions sont apparues.³⁰ Le penciclovir crème (une application chaque deux heures durant le temps de veille), même s'il n'a pas été comparé directement à l'aciclovir, semble conférer un bénéfice légèrement supérieur, raccourcissant la durée des lésions de 0,7 jour.³¹ Finalement, considérant un rôle potentiel de la réponse anti-inflammatoire dans la genèse des lésions, un topique composé d'aciclovir

Tableau 3. Régimes thérapeutiques des infections à virus de l'herpès simplex*

ACV: aciclovir; VCV: valaciclovir; FCV: famciclovir.

Stades de l'infection	Herpès oral	Coût (CHF)	Herpès génital	Coûts (CHF)
Primaire	5 x 15 mg/kg ACV suspension pendant 7 jours ²⁸	30.–	5 x 200 mg ACV/jour pendant 7-10 jours ²⁰	35-50.–
			3 x 400 mg ACV/jour pendant 7-10 jours	42-60.–
			2 x 1000 mg VCV/jour pendant 7-10 jours ²¹	84-120.–
Récidive	Traitement oral rarement prescrit	19.–/5 g	3 x 800 mg ACV/jour pendant 2 jours ²²	16.–
			2 x 500 mg VCV/jour pendant 3 jours ²³	18.–
			2 x 1000 mg FCV en 1 jour ²⁴	60.–
	Traitement oral rarement prescrit		2 x 400 mg ACV/jour	4.–/jour
• Traitement épisodique	ACV crème 5% (5 x/jour pendant 4 jours) ³⁰		1 x 500 ou 2 x 250 mg VCV/jour	3.–/jour
			2 x 250 mg FCV/jour	15.–/jour
• Traitement supprimeur				

* Régimes les plus couramment utilisés. Les prix indiqués sont des coûts par cure, ou dans le cas des traitements supprimeurs, des coûts quotidiens, calculés à partir des prix indiqués dans le Compendium des médicaments pour des génériques quand ils existent, sans tenir compte de la taille des emballages dans la mesure où, autant dans les traitements supprimeurs qu'épisodiques, les patients peuvent utiliser tous les comprimés au fil du temps. Concernant la gingivostomatite de l'enfant, le coût est calculé pour un enfant de 10 kg.



crème 5% et d'hydrocortisone 1% (ME609, Xerese) a été développé. En application cinq fois par jour pendant cinq jours dès les prodromes de l'herpès labial, ce produit a le potentiel de faire avorter une fraction des lésions supérieure à l'aciclovir seul ou au placebo, et à réduire la surface maximale des lésions.³²

Les traitements les plus courants sont listés dans le **tableau 3**.

Concernant l'hôte immunocompromis, qui n'est pas traité dans cette revue, on se bornera à mentionner qu'en raison d'une réplication virale accrue en niveau et en durée, les posologies sont généralement plus élevées, tandis que les délais de traitement admis après l'apparition sont plus longs que chez l'hôte normal. De plus, on peut observer chez ces patients l'apparition de souches résistantes aux antiviraux, ce qui reste très exceptionnel chez l'hôte non immunocompromis. ■

Dédicace

Cette revue est dédiée à Louise, dont la gingivostomatite, bravement supportée à l'âge de quatre ans, sans traitement antiviral, a en partie motivé ce travail.

Implications pratiques

- La présence de lésions vésiculeuses dans les dermatomes du trijumeau et sacrés doit faire envisager une étiologie du virus de l'herpès simplex (HSV) ou du virus de la varicelle-zona (VZV)
- Le raccourcissement des schémas de traitement épisodique de l'herpès génital peut pousser quelque peu la balance traitement suppresseur versus traitement épisodique en faveur de ces derniers
- La gingivostomatite HSV de l'enfant est une maladie potentiellement sévère, dont la durée peut être très significativement raccourcie par un traitement antiviral

Stratégie de recherche

La littérature revue pour et citée dans la présente revue a été identifiée par une surveillance des journaux majeurs dans le domaine des maladies infectieuses, ainsi que par des recherches ciblées sur *Pubmed* en utilisant comme mots-clés les en-têtes de paragraphes de cet article.

Bibliographie

- 1 Roizmann BK, Knippe DM, Whitley RC. Herpes simplex viruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. Eds. *Fields virology*. 5 ed. Philadelphia, New York: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins, 2007:2501-601.
- 2 Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex viruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, Eds. *Clinical virology*. 3 ed. Washington: ASM Press, 2009:409-36.
- 3 * Meylan P. Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. *Rev Med Suisse* 2005;1:2315-6, 2318-22,2324-6.
- 4 Bunzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan PR. Seroepidemiology of Herpes Simplex virus type 1 and 2 in Western and Southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: A population-based study. *BMC Infect Dis* 2004;4:10.
- 5 McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpes virus genomics and evolution. *Virus Res* 2006; 117:90-104.
- 6 Gentry GA, Lowe M, Alford G, Nevins R. Sequence analyses of herpesviral enzymes suggest an ancient origin for human sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2658-61.
- 7 Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987;316:1444-9.
- 8 Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964-73.
- 9 Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johansson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: A study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000; 76:179-82.
- 10 Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis* 2003;30:797-800.
- 11 Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect* 2009;85:416-9.
- 12 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000; 181:1454-7.
- 13 Diamond C, Selke S, Ashley R, Benedetti J, Corey L. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. *Sex Transm Dis* 1999;26:221-5.
- 14 Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1999;16:259-63.
- 15 Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology* 2001; 202:211-9.
- 16 Meylan S, Robert D, Estrade C, et al. Real-time PCR for type-specific identification of herpes simplex in clinical samples: Evaluation of type-specific results in the context of CNS diseases. *J Clin Virol* 2008;41:87-91.
- 17 * Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician* 2010;82:1075-82.
- 18 * Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007;370:2127-37.
- 19 Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect* 2001;77:232-7.
- 20 Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983;308: 916-21.
- 21 Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, DeGregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir international Herpes Simplex virus study group. *Sex Transm Dis* 1997;24:481-6.
- 22 Wald A, Carrell D, Remington M, et al. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:944-8.
- 23 Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: A shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34:958-62.
- 24 Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: A randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:651-8.
- 25 Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir. *Sex Transm Dis* 2007;34:297-301.
- 26 Wald A, Selke S, Warren T, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006;33:529-33.
- 27 Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
- 28 Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with acyclovir in children: A randomized double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997;314:1800-3.
- 29 Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, Shahiri Tabarestani M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD006700.
- 30 Spruance SL, Nett R, Marbury T, et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2238-43.
- 31 Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Topical Penciclovir Collaborative Study Group. JAMA* 1997;277:1374-9.
- 32 Hull CM, Harmenberg J, Arlander E, et al. Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010 64:696.e1-696.e11.

* à lire

** à lire absolument