

INFECTIONS GÉNITALES À VIRUS *HERPES SIMPLEX*

Auteur : **Fred Y. Aoki**, M.D., professeur de médecine, de microbiologie médicale, de pharmacologie et de thérapeutique; membre de la section des maladies infectieuses de l'adulte, faculté de médecine, Université du of Manitoba

Étiologie

- Virus *Herpes simplex* (VHS) de type 1 ou 2¹

Épidémiologie

- Au Canada, l'incidence annuelle de l'herpès génital dû à l'infection à VHS-1 et VHS-2 est inconnue (pour obtenir une synthèse des études sur la prévalence et l'incidence du VHS-1/VHS-2 dans le monde entier, consulter l'article de Smith et Robinson de 2002²). Aux États-Unis, on estime qu'environ 1 640 000 séroconversions du VHS-2 se produisent chaque année (730 000 hommes et 910 000 femmes, soit 8,4 personnes sur 1 000)³.
- D'après les variations de la prévalence des anticorps sériques anti-VHS-2, il est possible de déduire que la fréquence du VHS-2 a augmenté de 30 % entre 1976 et 1994, passant de 16,4 % à 21,9 % chez les Américains âgés de 12 ans et plus⁴.
- En Colombie-Britannique, en 1999, la séroprévalence des anticorps anti-VHS-2 dans les restes de sérum soumis à des tests prénataux était de 17,3 %, comprise entre 7,1 % chez les femmes âgées de 15 à 19 ans, et 28,2 % chez celles âgées de 40 à 44 ans⁵.
- En 1994 et en 1995, la séroprévalence du VHS-1 et du VHS-2 dans les restes de sérum était, respectivement, de 56 % et 19 % chez les patients d'une clinique spécialisée en infections transmises sexuellement (ITS) de l'Alberta.
- L'incidence et la prévalence de l'infection génitale à VHS-1 sont en hausse dans le monde entier, leur variation étant importante entre les pays⁷.
- En Norvège, une étude récente a révélé que 90 % des infections génitales initiales étaient dues au VHS-1⁸.
- En Nouvelle-Écosse, 58,1 % des 1 790 isolats de VHS provenant de cultures de lésions génitales de femmes comprenaient le VHS-1; par ailleurs, 36,7 % des 468 isolats d'hommes comprenaient le VHS-1⁹.
- Les femmes sont exposées à un plus grand risque d'acquérir l'herpès génital par un partenaire de sexe masculin que les hommes ne le sont de l'attraper par un partenaire. Des études ont trouvé que parmi les couples hétérosexuels incompatibles, dont un(e) partenaire présentait initialement une infection génitale à VHS-2 symptomatique récurrente, les taux de transmission annuels étaient compris entre 11 et 17 % chez les couples dont l'homme était initialement infecté, et entre 3 et 4 % chez les couples dont c'est la femme qui était initialement infectée^{10,11}.
- Dans une autre étude, la transmission chez 70 % des patients semblait résulter de la pratique de rapports sexuels pendant les périodes d'excrétion virale asymptomatique¹¹.
- La séropositivité préexistante au VHS-1 a fait baisser de 55 à 74 %^{11,12} la probabilité d'acquérir la maladie génitale symptomatique à VHS-2 chez les femmes, mais cet effet protecteur n'a pas été observé dans le cadre d'autres études^{10,13}.

Évolution naturelle de l'infection

- La période moyenne d'incubation est de six jours¹.
- Parmi les nouveaux cas d'infections à VHS-2 diagnostiqués par séroconversion, près de 60 % sont asymptomatiques tandis que 40 % sont symptomatiques. Dans la cohorte symptomatique, environ 80 % des sujets présentent des signes et des symptômes génitaux typiques, alors que dans 20 % des cas, le tableau clinique est atypique; ce dernier comprend, par exemple, des infections à VHS-2 non lésionnelles, accompagnées de douleurs génitales ou d'urétrite, d'une méningite aseptique et d'une cervicite, lesquelles sont des complications bien connues des premiers épisodes d'infection génitale à VHS¹.
- Aucune intervention, même l'amorce précoce du traitement antiviral, ne peut prévenir l'infection latente des ganglions sensitifs sacrés¹⁴.
- Les récurrences ont tendance à survenir dans les tissus irrigués par les nerfs sensoriels sacrés.
- Les récurrences peuvent être précédées de signes d'alerte (symptômes avant-coureurs) de quelques minutes à plusieurs jours avant l'apparition des lésions telles que les brûlures focales, des démangeaisons (symptômes les plus fréquents), des picotements ou une gêne vague¹⁵.
- Les récurrences peuvent être associées au cycle menstruel, à du stress émotionnel, à une faiblesse généralisée (notamment de la fièvre), à des rapports sexuels, à une intervention chirurgicale et à certains médicaments — c'est ce qu'on appelle les « facteurs déclencheurs »¹⁵.
- Les taux moyens de récurrence initiale sont plus élevés chez les personnes atteintes d'infection génitale à VHS-2 que chez celles infectées par le VHS-1 : 4 % et 1 % par an, respectivement, et une variation interindividuelle nette¹⁶.
- Le taux moyen de récurrence diminue avec le temps, d'environ 0,8 exacerbation par an, tous les ans (et ce, quel que soit le taux initial d'exacerbation). Cependant, environ 25 % des patients ont signalé davantage de récurrences à l'année 5 qu'à l'année 1, ce qui reflète encore les différences interindividuelles considérables des taux de récurrence¹⁷.
- L'excrétion asymptomatique du VHS peut être démontrée par l'identification du virus en culture ou par réaction de polymérase en chaîne (PCR). Il est possible de détecter l'ADN du VHS quatre à cinq fois plus souvent par PCR qu'en culture^{18,19}. Cependant, l'identification du virus par PCR n'est pas toujours synonyme de pouvoir infectant. Les données suivantes se rapportent à l'excrétion virale démontrée par l'isolation du virus infectieux :
 - la prévalence de l'excrétion virale asymptomatique est plus élevée chez les femmes porteuses d'une infection génitale à VHS-2 que chez celles porteuses du VHS-1 (55 % vs 29 % pendant une durée médiane de suivi de 105 jours)¹⁸. Il pourrait exister une différence similaire chez les hommes¹⁹;
 - l'excrétion asymptomatique du VHS-2 est aussi fréquente chez les personnes porteuses d'une infection génitale symptomatique (pendant la période séparant deux exacerbations) que chez celles porteuses d'une infection génitale asymptomatique¹⁸⁻²⁰;
 - l'excrétion asymptomatique survient en moyenne pendant 2 % de la période globale, sa durée moyenne étant de 1,5 jour^{18,19}. Le VHS a été isolé de la vulve,

des sièges cervico-vaginaux et rectaux chez des femmes²⁰ et de la peau pénienne et périnéale, de l'urètre et de l'urine chez des hommes¹⁹.

Prévention

- Lorsqu'un patient consulte pour des problèmes liés aux ITS ou à la contraception, les cliniciens doivent saisir cette occasion pour l'informer et l'encourager à toujours avoir des relations sexuelles protégées. Vu la recrudescence de l'infection génitale à VHS-1, laquelle est probablement due aux rapports sexuels bucco-génitaux (peut-être comme substitution aux rapports génitaux), il faut également informer les patients du risque inhérent d'herpès génital résultant de telles pratiques²¹.
- Au moment du diagnostic d'une ITS, il faut passer en revue et examiner les mesures de prévention.
- Déterminer les obstacles à la prévention et les moyens de les surmonter.
- L'utilisation du condom diminue de 50 % la transmission de l'infection génitale à VHS-2 d'un homme à une femme, et pourrait diminuer d'un pourcentage similaire la transmission d'une femme infectée à un homme²². Cependant, l'efficacité du condom, déjà entravée en raison du peu de personnes qui l'utilisent, peut en plus être limitée à cause du siège des lésions et du risque de transmission pendant les rapports sexuels bucco-génitaux. Il faut discuter avec le patient des pratiques sexuelles plus sécuritaires qui existent.
- Il a été montré que la prise de valacyclovir à raison de 500 mg par jour par un patient porteur d'une infection génitale à VHS-2 diminuait de 48 % la transmission de l'infection à un partenaire hétérosexuel sensible. L'effet de l'utilisation des condoms et celui du valacyclovir supprimeur peuvent être additifs¹⁰.
- L'efficacité de l'immunisation par un vaccin adjuvant de glycoprotéine D a été démontrée dans la protection contre l'acquisition de la maladie génitale à VHS chez les femmes non porteuses du VHS-1 et du VHS-2, mais non chez celles porteuses du VHS-1²³. La vaccination n'a pas protégé les hommes, quel qu'ait été leur statut d'immunisation. La protection contre la maladie génitale à VHS était de 74 %, et celle contre l'infection (séroconversion plus infection symptomatique) était de 46 %. Les professionnels de la santé doivent savoir qu'un vaccin pourrait être commercialisé dans les 5 à 10 prochaines années.

Manifestations

- Une lésion diagnostique est caractérisée par un ensemble de vésicules sur un fond érythémateux.

Épisodes symptomatiques initiaux

- Épisode primaire :
 - Premier épisode clinique manifeste chez une personne non porteuse d'anticorps anti-VHS
 - Cinq caractéristiques¹ :
 - Présence de lésions génitales, y compris sur l'exocol, importantes, douloureuses et vésiculo-ulcérales
 - Symptômes systémiques dans 58 à 62 % des cas (fièvre, myalgie)
 - Adénopathie sensible au palper dans 80 % des cas

- Complications : 16 à 26 % des patients présentent une méningite aseptique, et 10 à 28 % d'entre eux présentent des lésions extragénitales.
- Traitement prolongé : délai moyen compris entre 16,5 (hommes) et 22,7 (femmes) jours précédant la disparition des symptômes
- Épisode non primaire¹ :
 - Premier épisode clinique chez une personne dont les résultats des tests ont démontré la présence d'anticorps hétérologues sous-jacents. En général, la variété et la gravité des signes et des symptômes des cas les plus graves sont moins marquées que chez les sujets atteints d'une infection primaire grave. Cette situation est attribuable à l'effet atténuant d'une immunité hétérologue préexistante sur la gravité de la maladie.
 - Comparativement à l'herpès génital primaire, les infections non primaires présentent les caractéristiques suivantes :
 - des lésions génitales moins répandues,
 - des symptômes systémiques chez seulement 16 % des patients,
 - des complications rares : la méningite chez 1 % des sujets et des lésions extragénitales chez 8 % d'entre eux,
 - une durée moins prolongée : moyenne de 15,5 jours.

Maladie récurrente^{1,24}

- Le premier épisode pertinent sur le plan clinique présenté par une personne porteuse d'anticorps homologues préexistants (c.-à-d. culture du VHS-2 lors d'une première exacerbation chez un sujet porteur d'anticorps anti-HSV-2) peut parfois être confondu avec une infection primaire²⁴.
- Cela est dû à un chevauchement de la fréquence des symptômes locaux, de la fièvre et de la taille des lésions génitales entre les patients ayant acquis l'herpès génital depuis peu et ceux qui, d'après les résultats des tests sérologiques, auraient acquis l'infection dans le passé mais ne présentent une exacerbation que maintenant²⁴.
- Dans une étude, près de 10 % des patients ayant présenté un premier épisode présumé d'herpès génital avaient obtenu des résultats aux tests sérologiques dénotant qu'ils avaient acquis l'infection à VHS-2 depuis longtemps, ce qui montre à quel point il peut être difficile de distinguer, sur le plan clinique, l'infection génitale primaire de l'infection acquise antérieurement.
- Ainsi, le typage du virus isolé et les tests de sérotypage spécifique sont requis pour différencier l'infection primaire de l'infection non primaire, ou encore une première lésion résultant d'une réactivation d'une infection latente (ancienne) acquise depuis longtemps (consultez la section *Diagnostic*).
- La maladie récurrente résulte d'une réactivation d'une infection latente des ganglions sensitifs sacrés.
- Elle se caractérise en général par de petites lésions génitales douloureuses (la surface moyenne des lésions représente 10 % de celle de l'herpès génital primaire)¹.
- Symptômes systémiques chez 5 à 12 % des patients
- Symptômes avant-coureurs chez 43 à 53 % des patients, pendant une durée moyenne de 1,2 à 1,5 jour

- La durée moyenne de présence des lésions est comprise entre 9,3 et 10,6 jours.

Excrétion virale asymptomatique

- Consultez la section *Évolution naturelle de l'infection*.

Diagnostic

Prélèvement d'échantillons et diagnostic en laboratoire

- La culture est actuellement la méthode de dépistage la plus souvent utilisée dans les laboratoires de santé publique du Canada pour confirmer le diagnostic clinique de l'infection à VHS. Elle est sensible (à 70 % pour les isolats d'ulcères, à 94 % pour les isolats de vésicules) et permet l'identification du type de VHS²⁵.
- La PCR est quatre fois plus sensible que la culture du VHS, en plus d'avoir une spécificité de 100 %²⁶. Cependant, pour le moment, les épreuves de PCR n'ont pas encore remplacé la culture pour le diagnostic systématique de l'herpès génital dans les laboratoires de santé publique du Canada.
- La sensibilité du test du frottis de Tzanck montrant des cellules polynucléées géantes typiques du diagnostic est de 40 à 68 % équivalente à celle de la culture, alors que celle du test de l'immunofluorescence directe équivaut à 56 % de celle de la culture^{25,27}. Les deux tests ne sont donc pas fiables pour la confirmation du diagnostic en laboratoire.
- La réponse des anticorps à l'infection primaire est caractérisée par l'apparition précoce d'IgM suivie de la formation d'IgG. Étant donné que les IgM disparaissent généralement en quelques mois²⁸, leur présence est une indication indirecte de l'aspect récent de l'infection.
- Une infection primaire est confirmée par l'absence d'anticorps du VHS dans l'échantillon de la phase aiguë et la présence d'anticorps dans l'échantillon de sang du sujet en convalescence (séroconversion).
- Chez la plupart des sujets infectés, la séroconversion se produit dans les 3 à 6 semaines suivant l'infection; après 12 semaines, plus de 70 % des sujets auront présenté une séroconversion^{29,30}.
- Le dépistage d'anticorps de type spécifique permet aux professionnels de la santé de diagnostiquer une infection primaire et de déterminer si l'infection est due au VHS-1 ou au VHS-2. Ces renseignements leur permettront également de conseiller les patients et leurs partenaires sur le traitement de l'herpès génital. La meilleure façon de détecter des types spécifiques d'anticorps est l'analyse Western blot, même s'il existe de nouveaux dosages commerciaux immunoenzymatiques dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures³¹. Les résultats des dosages immunoenzymatiques ne doivent pas systématiquement être confirmés par une analyse Western blot. Pour le moment, les épreuves détectant des types spécifiques d'anticorps anti-VHS ne sont disponibles que dans quelques laboratoires canadiens (consultez la section *Considérations spéciales*).
- Pendant une infection génitale récurrente à VHS, il ne se produit pas de modifications constantes des anticorps anti-VHS. Plus précisément, l'apparition des IgM n'est pas constante et les titres d'IgM des échantillons de la phase aiguë et ceux de la phase de convalescence ne sont pas différents³².

- La détection des anticorps anti-VHS-2 est considérée comme précise pour le dépistage de l'infection génitale silencieuse à VHS-2, ce qui n'est pas le cas de la détection des anticorps anti-VHS-1, car l'infection bucco-labiale asymptomatique à VHS-1 est fréquente³¹.

Prise en charge

- Le *counselling* est une composante importante de la prise en charge du patient. L'infection génitale à VHS est incurable, mais il est possible d'atténuer sa morbidité somatique et psychologique grâce à un *counselling* sensible, empathique et informatif. Les patients atteints d'infections génitales à VHS et leur(s) partenaire(s) sexuel(les) ont donc intérêt à en savoir plus sur les aspects chroniques de la maladie survenant après la disparition de la phase aiguë. Il faut expliquer l'évolution naturelle de la maladie en insistant sur l'éventualité d'épisodes récurrents, sur l'excrétion asymptomatique du virus et sur sa transmission sexuelle. Leur conseiller un traitement antiviral en cas d'épisodes récurrents pour écourter la durée des lésions; le traitement antiviral suppressif peut améliorer ou prévenir les exacerbations récurrentes. Il a été démontré qu'un médicament diminuait le risque de transmission¹⁰.
- Parmi les préoccupations psychologiques les plus fréquentes des patients, notons les suivantes :
 - la crainte de la transmission;
 - la crainte d'être jugé(e) ou rejeté(e) par son ou sa partenaire;
 - la solitude, la dépression et le peu d'estime de soi-même;
 - l'anxiété relative aux conséquences éventuelles sur la gestation.
- Les patients doivent informer leur(s) partenaire(s) sexuel(les) qu'ils ont l'herpès génital. Il serait utile de demander à leur partenaire de recevoir simultanément du *counselling* afin de s'informer et, éventuellement, de passer des tests sérologiques de dépistage des anticorps anti-VHS-1 et anti-VHS-2.
- Les tests sérologiques de détermination de types spécifiques d'anticorps anti-VHS-1/VHS-2 permettent de savoir si un couple est compatible ou incompatible en termes de VHS-1/VHS-2. Ces renseignements seront utiles pour préparer le *counselling* du couple sur le risque de transmission de l'herpès génital.
- Il faut insister sur le fait que la plupart des transmissions de l'herpès génital se produisent dans le contexte de l'excrétion virale asymptomatique¹¹. Il est donc important d'insister sur l'utilisation des condoms et le recours à la pharmacothérapie antivirale pour réduire le risque de transmission.
- Les facteurs suivants permettent de prévenir la transmission de l'herpès génital :
 - éviter tout contact avec les lésions pendant les périodes évidentes d'excrétion virale (prodrome à réépithélisation) des lésions. Conseiller aux patients de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles depuis la survenue des symptômes prodromiques jusqu'à la guérison complète des lésions;
 - utiliser un condom (consultez la section *Prévention*)²²;
 - suivre un traitement antiviral suppressif quotidien pour atténuer les lésions récurrentes et l'excrétion virale asymptomatique et éviter la transmission¹⁰.
- Il faut soumettre les patients atteints d'herpès génital à des tests de dépistage d'autres ITS pour les traiter au besoin³³.

- Il faut discuter du risque d'infection néonatale chez tous les patients, y compris les hommes. Il faut aviser les femmes atteintes d'herpès génital d'en informer les professionnels de la santé qui les suivent pendant la grossesse.
- L'herpès génital augmente de deux fois le risque d'acquisition du VIH³⁴.

Traitement³⁵

Premier épisode

- Le traitement est recommandé lorsque les symptômes sont significatifs sur le plan clinique.
- Il se peut que des analgésiques ou des laxatifs soient requis. La rétention urinaire peut nécessiter une hospitalisation.

Tableau 1. Traitement du premier épisode

<ul style="list-style-type: none"> • En cas de maladie primaire grave, une perfusion d'acyclovir i.v. à 5 mg/kg d'une durée de 60 minutes toutes les 8 heures [A-I] est optimale, suivie d'un traitement oral une fois qu'une amélioration substantielle s'est produite³⁶.
<ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir oral à 200 mg, 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours [A-I]³⁷ OU <ul style="list-style-type: none"> • Famciclovir à 250 mg, 3 f.p.j., pendant 5 jours [A-I]^{38,39} OU <ul style="list-style-type: none"> • Valacyclovir à 1 000 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours [A-I]⁴⁰.
<ul style="list-style-type: none"> • L'acyclovir à 400 mg, 3 f.p.j., pendant 7 à 10 jours est recommandé par les Centers for Disease Control des États-Unis [A-III]²⁴.

Notes :

- L'efficacité de l'acyclovir, celle du famciclovir oral et celle du valacyclovir oral sont comparables.
- L'acyclovir a déjà été amorcé seulement 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes et a fait preuve de bienfaits [A-I]³⁷; le famciclovir a été amorcé uniquement chez les patients présentant des symptômes pendant moins de 5 jours [A-I], alors que le valacyclovir l'a été chez ceux dont les symptômes sont apparus depuis moins de 72 heures [A-I].
- L'acyclovir topique ne soulage pas les symptômes systémiques et ne devrait pas être utilisé [A-I]³⁷.

Lésions récurrentes³⁵

Tableau 2. Traitement des épisodes récurrents

<ul style="list-style-type: none"> • Valacyclovir à 500 mg, 2 f.p.j., OU à 1 g/jour pendant 3 jours [B-I]⁴¹ OU <ul style="list-style-type: none"> • Famciclovir à 125 mg, 2 f.p.j., pendant 5 jours [B-I]⁴² OU <ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir à 200 mg, 5 fois par jour, pendant 5 jours [C-I]⁴³
<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement plus court par l'acyclovir à 800 mg, 3 f.p.j., pendant 2 jours, semble aussi efficace que le traitement approuvé de 5 jours [B-I]⁴⁴.

Notes :

- Le valacyclovir, le famciclovir et l'acyclovir sont approuvés pour le traitement des lésions génitales de l'herpès récurrent.

- Pour être efficaces, ces médicaments doivent être pris le plus tôt possible pendant le développement des lésions récurrentes — de préférence moins de 6 heures (famciclovir) [B-I] à 12 heures (valacyclovir) [B-I] après l'apparition des premiers symptômes. Une étude canadienne a démontré que l'amorce du traitement dès l'apparition des symptômes prodromiques était efficace⁴². Pour cela, les patients doivent avoir les médicaments à leur disposition et recevoir des renseignements précis sur le moment d'amorcer le traitement.

Traitement supprimeur³⁵

- Le traitement supprimeur, qui est à privilégier au détriment du traitement épisodique⁴⁵, est destiné aux patients présentant de l'herpès génital récurrent, en général au moins tous les deux mois ou six fois par an, car il améliore la qualité de vie⁴⁶.
- Le traitement épisodique est recommandé aux patients présentant moins de six récurrences par an ou moins d'une récurrence tous les deux mois (voir ci-dessus). Cependant, le traitement supprimeur est probablement efficace; il pourrait être envisagé sur une base individuelle.

Tableau 3. Traitement supprimeur (sauf pour les femmes enceintes)

<ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir à 200 mg, 3 f.p.j., à 5 fois par jour OU à 400 mg, 2 f.p.j., [A-I]⁴⁷⁻⁵⁹ <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Famciclovir à 250 mg, 2 f.p.j., [A-I]^{60,61} <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valacyclovir à 500 mg, 1 f.p.j., [A-I] (pour les patientes présentant neuf récurrences ou moins par an) OU à 1 000 mg, 1. f.p.j., [A-I]^{57,62} (pour celles présentant plus de neuf récurrences par an)

Notes :

- L'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir sont approuvés pour le traitement supprimeur au Canada.
- Les données sur l'innocuité et l'efficacité laissent entendre que l'acyclovir et le valacyclovir peuvent être administrés pendant une durée maximale de un an [A-I] d'après les essais contrôlés^{47-59,62} alors que le famciclovir n'a été étudié que pendant un maximum de quatre mois [A-I]^{60,61}.

Tableau 4. Traitement supprimeur pour les femmes enceintes

<ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir à 200 mg, 4 f.p.j., [A-I]^{63,64} OU à 400 mg, 3 f.p.j., [A-I]^{65,66}. • Les deux schémas thérapeutiques ont été évalués et se sont révélés efficaces dans la résorption des maladies récurrentes et le recours aux césariennes. • Ils requièrent tous deux l'amorce d'une suppression par l'acyclovir à 400 mg, 3 f.p.j., 36 semaines après la fin de l'accouchement [A-I]^{65,66}.

Notes :

- Aucune étude n'a été assez bien conçue pour bien évaluer si l'administration d'une pharmacothérapie antivirale suppressive pendant la grossesse diminuait le risque de transmission mère-enfant ou l'herpès néonatal en soi.
- L'innocuité et l'efficacité de l'acyclovir ont été évaluées chez un nombre limité de femmes enceintes [A-III]^{63,65}.
- Il a été démontré que le traitement supprimeur par l'acyclovir diminuait les taux de récurrence et l'excrétion virale asymptomatique, ce qui permet d'éviter le recours à la césarienne pour prévenir l'herpès chez le nouveau-né [A-I]⁶³⁻⁶⁶.
- L'administration du traitement supprimeur par l'acyclovir n'élimine pas le besoin de mettre le nouveau-né sous étroite observation pour déceler toute infection éventuelle par le VHS.

Tableau 5. Traitement de l'herpès chez les nouveau-nés

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Acyclovir à 45–60 mg/kg/jour par voie i.v. en trois perfusions égales, espacées de 8 heures, d'une durée de plus de 60 minutes, pendant 14 à 21 jours [A-I]⁶⁷. |
|---|

Note :

- Il convient de consulter un collègue bien informé dans ce domaine.

Prises en considération d'autres ITS

- L'infection à VHS peut augmenter le risque d'acquisition et de transmission du VIH. Il faut expliquer ce risque accru aux patients et leur proposer des tests de dépistage du VIH, ainsi que du *counselling* avant ces tests et après avoir obtenu leurs résultats.
- Les ulcérations génitales peuvent également être causées par la syphilis, le chancre mou ou le lymphogranulome vénérien; il faut envisager des tests de dépistage de ces infections.
- Il faut envisager des tests de dépistage d'autres ITS, notamment *Chlamydia* et la gonorrhée.
- L'immunisation contre l'hépatite B pourrait être indiquée.
- Consultez le chapitre intitulé *Soins primaires et infections transmises sexuellement* à ce sujet.

Déclaration des cas et notification aux partenaires

- Au moment de la publication des présentes lignes directrices, les médecins doivent obligatoirement déclarer les infections génitales à VHS aux autorités locales de santé publique au Nouveau-Brunswick, en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard et à Terre-Neuve. Les infections à VHS néonatales ne sont à déclaration obligatoire que dans certaines provinces. La déclaration des cas peut être basée sur des soupçons ou sur une confirmation par des analyses de laboratoire.
- La notification des partenaires n'est pas obligatoire comme mesure de santé publique, en partie pour les raisons suivantes :
 - la plupart des maladies sont des récurrences;
 - il est difficile de déterminer si un(e) partenaire a déjà eu une infection génitale primaire;
 - il faut encourager les patients atteints d'herpès génital à informer leur(s) partenaire(s) sexuel(les) datant des 60 jours précédant l'apparition des symptômes ou la date du diagnostic (en l'absence de symptômes) du risque d'infection, s'il ou elle n'est pas déjà infecté(e), et pour faciliter le diagnostic du ou de la partenaire en cas de survenue de la maladie.

Suivi

- Les cultures de suivi ne sont pas indiquées, sauf en présence de symptômes récurrents inhabituels ou si on souhaite déterminer la sensibilité *in vitro* lorsqu'on soupçonne la présence d'une résistance comme cause d'échec thérapeutique.
- Le *counselling* de soutien est une composante importante de la prise en charge des patients atteints d'herpès génital.

Considérations spéciales

Herpès néonatal^{68,69}

- Les travaux épidémiologiques récents sur les facteurs de risque de l'herpès néonatal⁶⁸ ont démontré que le facteur de risque le plus important d'infection du nouveau-né par le VHS est une nouvelle infection génitale maternelle par VHS-1 ou VHS-2 en présence d'une réponse immunitaire maternelle inadéquate au moment de l'accouchement; en effet, cette situation favorise l'absence d'anticorps homologues de type spécifique anti-VHS transplacentaires chez le nouveau-né. Dans ce contexte, quatre nourrissons sur neuf ont présenté l'infection néonatale à VHS. Par contre, le risque d'infection était de 2 % (2 cas sur 92) chez les nourrissons accouchés par voie vaginale chez des femmes présentant une réactivation de l'herpès génital avec des lésions génitales ou une excrétion asymptomatique du VHS au moment de l'accouchement. Il a été démontré que l'accouchement par césarienne protégeait certainement contre la transmission néonatale du VHS. Ainsi, la prévention de l'infection néonatale au VHS doit davantage consister à empêcher la survenue de l'infection génitale chez la mère vers la fin de la grossesse qu'à identifier les femmes présentant une infection génitale à VHS documentée. Autrement dit, il est justifié de rassurer les femmes enceintes présentant des antécédents d'herpès génital.
- Entre 2000 et 2003 inclusivement, l'incidence canadienne du VHS a été de 5,85 par 100 000 naissances vivantes; 62,5 % de ces infections ont été attribuées au VHS-1⁷⁰. De 55 à 80 % de ces infections étaient dues au VHS-2⁷¹⁻⁷⁴.
- L'infection à VHS néonatale est acquise pendant la période intra-utérine dans 5 % des cas, et pendant la période postnatale (généralement le VHS-1) dans 15 % des cas⁷²⁻⁷⁴.
- Sur le plan clinique, l'infection du nouveau-né est classée de la façon suivante : peau-yeux-bouche (PYB), système nerveux central (SNC) ou infection disséminée. La mortalité est de 0 %, 15 % et 47 % respectivement, alors que le développement anormal à un an est de 2 %, 70 % et 25 % respectivement^{71,72,74}. Cependant, des chevauchements des sièges infectieux sont possibles, de sorte que jusqu'à 30 % des bébés dont l'herpès touche initialement PYB finissent par avoir aussi une maladie au SNC.
- Dans l'étude canadienne, 63,8 % des cas avaient une maladie localisée (PYB), alors que 34,5 % présentaient une infection disséminée vers le SNC ou d'autres organes⁷⁰.
- Les lésions vésiculaires cutanées peuvent être absentes dans 17 % des cas de PYB, 32 % des cas d'atteintes du SNC et chez 39 % des nouveau-nés présentant une maladie disséminée.
- Le risque d'infection néonatale :
 - peut atteindre 50 % si la mère présente une infection génitale primaire à VHS sans lésion au moment de la parturition⁷³. Dans près de 70 % des cas, la mère ne présente aucun antécédent d'herpès génital^{72,74};
 - est compris entre 2 et 8 % en cas d'accouchement vaginal, lorsque la mère présente une lésion génitale récurrente ou une excrétion asymptomatique génitale du VHS pendant l'accouchement^{68,75}.
- La période médiane d'incubation est de 4 jours, mais elle peut durer de 1 à 28 jours^{71,72,74}.

- La plupart des cas d'herpès néonatal débutent après le congé d'un nouveau-né apparemment en bonne santé.
- Il a été montré que le traitement oral par l'acyclovir supprimait la maladie génitale récurrente et l'excrétion virale asymptomatique, et réduisait ainsi le recours aux césariennes (consultez la section *Traitement*).

Laboratoires offrant des tests de dépistage des anticorps sériques anti-VHS de type spécifique

- Alberta Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton, Alberta (mise en application prévue en 2005)
- Laboratoire national de microbiologie, Agence de santé publique du Canada, Winnipeg, Manitoba
- Regional Virology & Chlamydia Laboratory, Hamilton, Ontario
- Children's Hospital of Eastern Ontario Laboratory, Ottawa, Ontario
- Warnex inc., Montréal, Québec.

Références

1. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958–972.
2. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* 2002;186(suppl 1):S3–28.
3. Armstrong GL, Schillinger J, Markowitz L *et al.* Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2001;153:912–920.
4. Fleming DT, McGuillan GM, Johnson RE *et al.* Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337:1105–1111.
5. Patrick DM, Dawar M, Cook DA, Krajden M, Ng HC, Rekart ML. Antenatal seroprevalence of Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in Canadian women: HSV-2 prevalence increases throughout the reproductive years. *Sex Transm Dis* 2001;28:424–428.
6. Singh AE, Romanowski B, Wong T *et al.* Herpes simplex virus seroprevalence and risk factors in 2 Canadian sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2005;32:95–100.
7. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181:1454–1457.
8. Nilsen A, Myrmed H. Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:693–696.
9. Forward KR, Lee SHS. Predominance of herpes simplex virus type 1 from patients with genital herpes in Nova Scotia. *Can J Infect Dis* 2003;14:94–96.
10. 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.
11. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116:197–202.

12. Bryson Y, Dillon M, Bernstein DI, Radolf J, Zakowski P, Garratty E. Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective couple study. *J Infect Dis* 1993;167:942–946.
13. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:432–438.
14. Corey L, Fife KH, Benedetti JK *et al.* Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983;98:914–921.
15. Sacks SL. *The Truth about Herpes*. 4th ed. Vancouver, BC: Gordon Soules Book Publishers; 1997.
16. 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;316:1444–1449.
17. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999;131:14–20.
18. Wald A, Zeh J, Selke S *et al.* Reactivation of genital herpes simplex type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342:844–850.
19. Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ashley R, Corey L. Genital shedding of herpes simplex virus among men. *J Infect Dis* 2002;186(suppl 1):S34–S39.
20. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley R, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 1995;333:770–775.
21. Cowan FM, Copas A, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Herpes simplex virus type 1 infection: a sexually transmitted infection of adolescence? *Sex Transm Infect* 2002;78:346–348.
22. Wald AM, Langenberg AG, Link K *et al.* Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001;285:3100–3106.
23. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL *et al.* Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652–1661.
24. Ashley-Morrow R, Krantz E, Wald A. Time course of seroconversion by HerpeSelect ELISA after acquisition of genital herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or HSV-2. *Sex Transm Dis* 2003;30:310–314.
25. Corey L, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: current concepts in diagnosis, therapy and prevention. *Ann Intern Med* 1983;98:973–983.
26. Wald A, Huang M-L, Carrell D, Selke S, Corey L. 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;188:1345–1351.
27. Soloman AR, Rasmussen JE, Varani J, Pierson CL. The Tzanck smear in the diagnosis of cutaneous herpes simplex. *JAMA* 1984;251:633–635.
28. Kohl S, Adam E, Matson DO, Kaufman RH, Dreesman GR. Kinetics of human antibody responses to primary genital herpes simplex virus infection. *Intervirology* 1982;18:164–168.
29. Lopez C, Arvin AM, Ashley R. Immunity to herpesvirus infections in humans. In: Roizman B, Whitley RJ, Lopez C, eds. *The Human Herpesviruses*. New York, NY: Raven Press; 1993.

30. Ashley RL, Eagleton M, Pfeiffer N. Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection. *J Clin Microbiol* 1999;37:1632–1633.
31. Ashley RL. Progress and pitfalls in serological testing for genital herpes. *Herpes* 1994;1:49–51.
32. 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;26:221–225.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1–78.
34. Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002;185:45–52.
35. Aoki FY. Contemporary antiviral drug regimens for the prevention and treatment of orolabial and anogenital herpes simplex virus infection in the normal host: four approved indications and 13 off-label uses. *Can J Infect Dis*. 2003;14:17–27.
36. Corey L, Benedetti J, Critchlow CW *et al*. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 1983;12(suppl B):79–88.
37. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J *et al*. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984;252:1147–1151.
38. Murphy SM, Ruck F, Kitchin VS. Oral famciclovir (FCV) a new antiherpes agent: comparative study with acyclovir in clinic initiated treatment of first episode genital herpes (FGH) [abstract]. Presented at: European Academy of Dermatology and Venereology/Triaena Congress. 1991; Athens, Greece.
39. Loveless M, Harris JRW, Sacks SL. Famciclovir in the management of first-episode genital herpes. *Infect Dis Clin Pract* 1997;6(suppl 1):S12–S16.
40. 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;24:481–486.
41. Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 1996;156:1729–1735.
42. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind, multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. *JAMA* 1996;276:44–49.
43. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valacyclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:185–191.
44. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:944–948.

45. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN, Valtrex HS230017 Study Group. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: a randomized study. *Sex Transm Dis* 2003;30:226–231.
46. Patel R, Tyring S, Strand A, Price MJ, Grant DM. Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 1999;75:398–402.
47. Sacks SL, Fox R, Levendusky P *et al.* Chronic suppression for six months compared with intermittent lesional therapy of recurrent genital herpes using oral acyclovir: effects on lesions and nonlesional prodromes. *Sex Transm Dis* 1988;15:58–62.
48. Thin RN, Jeffries DJ, Taylor PK *et al.* Recurrent genital herpes suppressed by oral acyclovir: a multicentre double blind trial. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:219–226.
49. Mindel A, Weller IV, Faherty A *et al.* Prophylactic oral acyclovir in recurrent genital herpes. *Lancet* 1984;2:57–59.
50. Kinghorn GR, Jeavons M, Rowland M *et al.* Acyclovir prophylaxis of recurrent genital herpes: randomized placebo controlled crossover study. *Genitourin Med* 1985;61:387–390.
51. Halsos AM, Salo AP, Lassus A *et al.* Oral acyclovir suppression of recurrent genital herpes: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Acta Derm Venereol* 1985;65:59–63.
52. Blom I, Bäck O, Egelrud T *et al.* Long-term oral acyclovir treatment prevents recurrent genital herpes. *Dermatologica* 1986;173:220–223.
53. Mertz GJ, Jones CC, Mills J *et al.* Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988;260:201–206.
54. Baker DA, Blythe JG, Kaufman R, Hale R, Portnoy J. One-year suppression of frequent recurrences of genital herpes with oral acyclovir. *Obstet Gynecol* 1989;73:84–87.
55. Kroon S, Petersen CS, Andersen LP, Rasmussen LP, Vestergaard BF. Oral acyclovir suppressive therapy in severe recurrent genital herpes. A double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Dan Med Bull* 1989;36:298–300.
56. Mostow SR, Mayfield JL, Marr JJ, Drucker JL. Suppression of recurrent genital herpes by single daily dosages of acyclovir. *Am J Med* 1988;85(2A):30–33.
57. Reitano M, Tyring S, Lang W *et al.* Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 1998;178:603–610.
58. Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J *et al.* A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1984;310:1551–1556.
59. Strauss SE, Takiff HE, Seidlin M *et al.* Suppression of frequently recurring genital herpes. A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984;310:1545–1550.
60. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ *et al.* Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind,



- placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:343–349.
61. Diaz-Mitoma F, Sibbald GR, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *JAMA* 1998;280:887–892.
 62. Patel R, Bodworth NJ, Woolley P *et al.* Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73:105–109.
 63. Stray-Pedersen B. Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex. *Lancet* 1990;336:756.
 64. Braig S, Luton D, and Sibony O *et al.* Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:55–58.
 65. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996;87:69–73.
 66. Watts DH, Brown ZA, Money D *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836–843.
 67. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF *et al.* Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230–238.
 68. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203–209.
 69. Brown ZA, Selke S, Zeh J *et al.* The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997;337:509–515.
 70. Kropp RY, Wong T, Cormier L, Ringrose A, Embree J, Steben M, Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP). Epidemiology of neonatal herpes simplex virus infections in Canada. Presented at the International Society for STD Research (ISSTD) conference 2005, Amsterdam.
 71. Whitley RJ, Corey L, Arvin A *et al.* Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. *J Infect Dis* 1988;158:109–116.
 72. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF *et al.* Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223–229.
 73. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002;7:283–291.
 74. Koskiniemi M, Happonen JM, Jarvenpaa AL, Pettay O, Vaheri A. Neonatal herpes simplex virus infection: a report of 43 patients. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:30–35.
 75. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987;316:240–244.