

Comunicación Científica

DR. PASCAL MEYLAN

HERPES GENITAL

Una actualización para el profesional.

Artículo original aportado por el autor y adaptado para la presente publicación por los editores



Pascal Meylan es médico adjunto, profesor asociado y responsable del laboratorio de diagnóstico virológico y serológico en el Instituto Universitario de Microbiología de la Universidad de Lausana, Suiza. es Médico Internista, especializado en Microbiología e Inmunología en el Instituto Pasteur, de París, Francia. Ha realizado investigaciones acerca del VIH y micobacterias virulentas, adquiriendo una amplia experiencia en problemas de seguridad en biotecnología hasta el nivel III. Es miembro del grupo de trabajo en Terapia Génica. Más recientemente, sus intereses se han desplazado hacia el diagnóstico y tratamiento de enfermedades virales, en particular en los pacientes trasplantados, así como en la epidemiología y el diagnóstico de infecciones por herpes simple en mujeres embarazadas y en el neonato.

Dr. Pascal Meylan, Pr.-associé. Institut de Microbiologie et Service des Maladies Infectieuses. Av. Du Bugnon 48. CH-1011 Lausanne. Tel : +41 21 314 4098. Fax : +41 21 314 4060. Email : pascal.meylan@chuv.ch PM, 23.02.2011

Resumen

El virus del herpes HSV-1 y VHS-2 generalmente infecta a la esfera genital y oral, respectivamente. Estos dos virus se derivan de un ancestro común, pero evolucionaron por separado de varios millones de años, adaptándose a estos sitios. Así, mientras que cada virus puede infectar a cualquiera de los sitios, el VHS-1 se reactiva de posición con frecuencia en la posición oral y genital HSV-2. Se tomó nota de los siguientes hechos, conocidos y nuevos o significativos en la epidemiología (culminación de la epidemia de HSV-2 a E.-U., el

aumento de la proporción de HSV-1 en las infecciones genitales), clínica (extra-orales o lesiones extra-genital, la gravedad de la estomatitis herpética), diagnóstico (confusión herpes zoster en los territorios del trigémino o sagrado) y las infecciones de herpes genital (méritos relativos de los patrones de tratamiento supresor y episódica y la manteca el tratamiento de este último) y oral (efecto del tratamiento con el tratamiento de la gingivoestomatitis y herpes labial).

Résumé

Les virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2 infectent classiquement la sphère orale et génitale respectivement. Ces deux virus dérivent d'un ancêtre commun, mais ont évolué séparément depuis quelques millions d'années, s'adaptant à ces sites. Ainsi, alors que chaque virus peut infecter l'un ou l'autre site, HSV-1 ne réactive fréquemment qu'en position orale, et HSV-2 en position génitale. On souligne les faits suivants, nouveaux ou méconnus et dignes d'attention concernant l'épidémiologie (culmination de l'épidémie de HSV-2 aux E.-U., part croissante de HSV-1 dans les infections génitales), la clinique (lésions extra-orales ou extra-génitales, sévérité de la gingivostomatite herpétique), le diagnostic (confusion herpès-zona dans les territoires trigéminals ou sacrés) et le traitement des infections herpétiques génitales (mérites respectifs des traitements supprimeurs et épisodiques et raccourcissement des schémas de traitement de ces derniers) et orales (effet du traitement de la gingivostomatite et traitement de l'herpès labial).

Abstract

The herpesviruses HSV-1 et HSV-2 classically infect the oral and genital area respectively. Those two viral types descend from a common ancestor but have evolved separately since several million years, getting each adapted to these sites. Thus, while both virus can infect either site, HSV-1 reactivates frequently in the oral area, whereas HSV-2 does so in the genital area. The followings facts are stressed, because we think they are new, or insufficiently noticed though 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 of genital herpes (relative worth of suppressive and episodic treatments as well as shortening of these latter) and oral herpes (treating gingivostomatitis and herpes labialis).

Introducción

El propósito de este artículo es llamar la atención de los profesionales sobre las características poco conocidas relacionados con los recientes cambios en la epidemiología, el diagnóstico y manejo terapéutico de las infecciones causadas por virus del herpes simple. (1-3). El Herpesviridae son grandes virus con envoltura que contiene una cápside icosaédrica simétrica, un genoma de ADN de doble cadena con un tamaño de 120 a 230 kilobases, cuya expresión se ordena en el ciclo de replicación. Después de la infección primaria, herpesvirus establece una infección latente en los diferentes tipos de células, con frecuencias de reactivación, o no acompañada de síntomas. El virus del herpes generalmente son específicos para especies de vertebrados que infectan. La subfamilia de los alfa-herpesvirinae, con

casi un centenar de genes, contiene especies de ciclo de replicación viral lo suficientemente rápido, destruyendo las células que infectan de forma productiva, y el establecimiento de una infección latente en las neuronas sensoriales disjuntas. Aparte de infectar a muchas especies virales diferentes especies de animales, que se encuentra en el virus humano de virus humanos del herpes simple (HSV) y el virus varicela-zoster (VZV) (1). Hay dos tipos de HSV: el HSV-1, que es un virus que se transmite por simple contacto, a menudo en la infancia, normalmente se encuentra orofacial (latencia en el ganglio del trigémino). Su prevalencia es del 80% de la población adulta en Suiza (4). Por el contrario, el VHS-2 es un virus de transmisión sexual de la adolescencia, que se encuentra en el área genital (la latencia en los ganglios del sacro), y llegar a una prevalencia que varía ampliamente, el riesgo de enfermedades de transmisión sexual, casi el 20 % en la población general adulta suiza (4).

Filogenia de HSV-1 y HSV-2.

La comparación de la secuencia del ácido nucleico del VHS y VHS-2 muestra que los dos primos virus, con 50% de homología a nivel de nucleótidos, una organización pocas prácticamente idénticas en sus genes 90 y una antigenicidad ampliamente compartidas (muchas pruebas serológicas no distinguen la infección con HSV-1 y HSV-2). Claramente, estos dos virus se derivan de un ancestro común que infectó a un ancestro del ser humano. Resulta que si nos fijamos en el árbol filogenético de la alfa-herpesvirinae los mamíferos y el árbol de los mamíferos en sí mismos, estos dos árboles son congruentes (ver Figura 1). Interpretamos esto como evidencia de que estos virus evolucionaron con sus huéspedes mamíferos, dividiéndose en dos especies separadas viral cuando sus especies huésped hizo lo mismo, un fenómeno conocido como co-especiación. Esto proporciona una idea relativamente precisa de la velocidad de la evolución de esta familia de virus en los últimos cien millones de años (5).

Se estima que el HSV-1 y HSV-2 se han separado de un ancestro común (probablemente un virus que infecta tanto en el área genital y oral, como generalmente se herpesvirinae simio alfa-presente) hay alrededor de 8.000.000 años . Esto habría ocurrido bajo la influencia de los cambios en el comportamiento sexual de nuestros antepasados (disminución de la frecuencia del contacto oral-genital

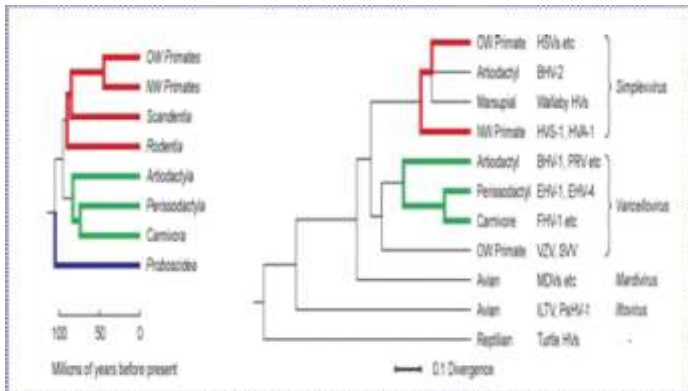


Figura 1: Comparación del árbol filogenético de los mamíferos euterios (derecha) y el herpesvirus alfa-que infecta. La unión de estos árboles permite deducir un fenómeno de co-especiación, en el que cada virus se ha co-evolucionado con su anfitrión, incluso cuando este último sufrió un evento de especiación (separación en dos poblaciones de la evolución en especies separadas). La existencia de la escala de tiempo geológico proporciona una datación absoluta de eventos de especiación en euterios y por lo tanto, los virus de acogida, y para calibrar el reloj molecular, es decir, la tasa de evolución del alfa-herpesvirus. Podemos reconstruir la historia de los últimos 100 millones de años en el pasado! De acuerdo con McGeoch et al (5)

directa o indirecta, que son comunes en la mayoría de los primates no humanos), que llevan al aislamiento de la esfera microbiológica oral y genital, por lo que cada virus pudo haber evolucionado por separado y, respectivamente, adaptados a la esfera preferentemente oral, el HSV-1, y para genital HSV-2 (6).

La prueba más sorprendente de esta adaptación y la capacidad de limpiar el VHS-1 para reactivar la frecuencia en forma oral, pero no genital, mientras que lo contrario es cierto para el HSV-2 (7). Por lo tanto, actúa en un fenómeno extraordinario en el que dos virus se han ido distanciando de forma aislada en dos brotes separados que ocurren en menos de un metro el uno del otro en la misma especie!

Información epidemiológica.

Las tendencias significativas epidemiológicas son: la repetición periódica de los Estados Unidos en un estudio de evaluación de salud general de una muestra representativa de la población en general (Nacional de Salud y Nutrición) se utilizó para evaluar los cambios la prevalencia del virus del herpes simple entre 1988-1994 y las campañas de 1999-2004. En una década, a raíz de un fuerte crecimiento de la epidemia del VHS-2 durante los 80 años, ha habido una disminución de la seroprevalencia de VHS-2 (sobre todo en los grupos de menor edad) de 21,0%

(prevalencia ajustada por edad, 95% IC: 19,1% - 23,1%) en 1988-1994 a 17,0% (IC 95%: 15,8% - 18,3%) en el período 1999-2004. En cuanto a HSV-1, también hubo un ligero descenso en la seroprevalencia de 62,0% (IC 95%: 59,6% -64,6%) en 1988-1994 a 57,7% (IC 95%: 55,9% -59,5%) en 1999-2004 (8). Las caídas son particularmente pronunciadas en los grupos más jóvenes. En Suiza, por los valores de seroprevalencia, respectivamente, 19,3 (IC 95%: 17,6-21,1%) y 80,0% (IC 95%: 78,1-81,8%) para el VHS-2 y el HSV-1 observada en 1992-3 adultos de 35 a 64, que no pudo repetir la más reciente este tipo de estudio en una muestra representativa de la población en general a fin de que las tendencias son inciertas, aunque un estudio en mujeres embarazadas en Lausana sugiere fuerte aumento de la seroprevalencia de VHS-2 en esta categoría de la población (Kucera et al, pendiente de publicación).

Por otro lado, hay en todo el mundo desarrollado (no hay datos sobre los países en desarrollo) que una proporción creciente o la mayoría de las infecciones primarias genitales, especialmente entre los jóvenes, son causados por HSV-1 (9-11) y no por el VHS-2. Hemos adelantado las siguientes causas posibles para este fenómeno: la disminución de la seroprevalencia de VHS-1, dejando a una población creciente de personas no inmunes adolescentes en su primera relación sexual y aumento de la frecuencia de las prácticas oral-genital. Por otra parte, en algunos estudios la presencia de una úlcera en la pareja y la historia de las relaciones oro-genitales aparecen como factores de riesgo para HSV-1 (9, 12). Cabe señalar, como se mencionó anteriormente, el significado clínico de esta infección se encuentra en la infección primaria, incluyendo el riesgo de transmisión vertical si se produce durante el período perinatal, mientras que el riesgo de recurrencia después es bajo comparado con el VHS-2.

Información clínica

La presentación clínica de la infección por herpes genital primaria y las recurrencias, es bastante conocido en su forma típica (2). Me gustaría destacar aquí los siguientes tres hechos

Variabilidad de la expresión clínica:

(I) **La gravedad:** tanto la infección primaria de herpes oral recurrente y genital varían grandemente en

severidad, desde una infección asintomática (probablemente el más común, incluso en las infecciones primarias) a la infección sintomática en forma de ulceración de la mucosa oral o genital salpicado de complicaciones como la meningitis aséptica y síndrome radicular sacrado con trastornos de la micción en la infección primaria genital (HSV-2). Hay muchas expresiones intermedias clínicas, incluyendo asintomáticos, por lo que la mayoría de las personas con herpes genital u oral desconocen su estado de infección (8).

Si las manifestaciones clínicas de la infección primaria suele ser más grave a largo plazo (hasta 2 semanas) que el de una recurrencia, debemos reconocer que estas características se superponen de manera que en un paciente dado, es imposible reconocer una infección primaria de la repetición en la clínica, sin una seroconversión documentada (13).

(II) La ubicación. Si la inoculación es más frecuente en la mucosa oral, o en los genitales, la reactivación puede producir lesiones en todos los dermatomas involucrados, es decir, la segunda y tercera herpes del trigémino y oral, y los nervios sacros, en los casos de herpes genital, por ejemplo en las nalgas y los muslos (herpes "extra-genital"). Este fenómeno parece ser más común en las mujeres (15). En nuestra experiencia, estas lesiones en la piel en lugar de la mucosa son más frecuentemente confundida con la recurrencia de herpes zóster. (Véase más adelante, la Sección de Noticias de diagnóstico).



Figura 2: ejemplo que requiere un diagnóstico de laboratorio, para diferenciarla de herpes recurrente, en un huésped inmunocomprometido.

Diagnóstico

Elección de la prueba de diagnóstico: Las pautas nacionales también mencionan diversos métodos de diagnóstico, la cultura, la detección de antígeno por la fluorescencia y la PCR (3), los últimos años han visto la detección de alfa-herpesvirus en tiempo real de PCR generalizada. Las principales ventajas de este enfoque son la sensibilidad, lo cuantitativo y la solidez de este sistema de detección que se pueden aplicar a las muestras, independientemente de la naturaleza de la muestra (sólo se deben evitar frotis de agar carbón) y el tiempo de transporte de la muestra antes del análisis. Además, hay pruebas que específicamente se puede reconocer el VHS-1 y HSV-2 en un solo paso (16).

Por último, este tipo de prueba es adecuada para la multiplexación, es decir, combinar varias pruebas (por ejemplo, HSV-1, HSV-2 y VZV) en el mismo "tubo" (en realidad es de un micro pozo), reduciendo así el costo unitario de los análisis y proporcionar al clínico con un bloque que corresponde a un análisis de la presentación clínica, como se muestra en el ejemplo siguiente. De hecho, debe realizar una prueba de diagnóstico en cualquier paciente con herpes (Tabla 1) Es generalmente aceptado que el herpes oral de unión mucocutánea típica de los labios no requiere confirmación.

En el caso de una situación menos típica (17), este tipo de investigación se justifica por PCR cuando las lesiones están presentes. En general se reconoce

TABLA 1: BREVE GUIA PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES

• Paciente no inmunocomprometido

- Herpes oral de localización típica no se requiere confirmación
- Las lesiones en otros sitios: PCR HSV-VZV
- Herpes genital: confirmar la recuperación de la vida de diagnóstico de los pacientes
 - * En la presencia de lesiones: HSV de tipo específico PCR
 - * En la ausencia de lesiones: tipo de serología específica (basada en la glicoproteína G: ¿Es el paciente infectado por el VHS

• Los pacientes inmunocomprometidos:

- Considere la posibilidad de una investigación microbiológica en cada episodio

también que cualquier diagnóstico clínico de herpes genital debe ser confirmado por una prueba de laboratorio distinguir entre el HSV-1 y -2 por lo menos una vez en la vida del paciente (18). Esta actitud se justifica en parte por la importancia pronóstica del mismo tipo en el VHS, VHS-2, causando daños mucho más frecuentemente que los recurrentes por HSV-1, como se mencionó anteriormente. Por otro lado, dada la importancia de un diagnóstico socio-psicológico de herpes genital, se debe confirmar objetivamente (18).

En ausencia de lesiones, es posible diagnosticar el herpes genital causado por el VHS-2 por serología (detección de anticuerpos séricos contra el VHS-2). Sin embargo, se debe tener cuidado para asegurar que el laboratorio que nos dirigimos a la muestra tiene una prueba capaz de detectar anticuerpos específicos para HSV-1, HSV-2, respectivamente. Debido a las especificidades antigénicas que muchos comparten, las pruebas serológicas basadas en lisados ?? de virus no se puede diagnosticar el dato serológico específico de estos dos virus, aunque sus productores a menudo afirman lo contrario (19). De hecho, las pruebas sólo se basa en la glucoproteína gG-1 y gG-2, que no muestran epítomos compartidos, permiten un diagnóstico diferencial de estas dos infecciones por el VIH (19).

Tenga en cuenta que los anticuerpos dirigidos contra estas glicoproteínas aparecen sólo después de varias semanas por lo que no tienen ningún papel que desempeñar en el diagnóstico de infección aguda (a diferencia de las pruebas no específicas de tipo), pero en lugar de la infección latente o recurrente. Confusión diagnóstica entre el herpes y el herpes zóster.

Las lesiones primarias (vesicular erupción localizada) en principio no puede distinguir entre un herpes recurrente y el herpes zóster. El diagnóstico diferencial se basa en el número de episodios y la anamnesis de su ubicación o su congruencia con los dermatomas determinados (por ejemplo, en el pecho). Sin embargo, la experiencia demuestra que, en ausencia de herpes recurrentes con frecuencia, y en las zonas genital u oral, no es raro confundir los dos etiologías (por ejemplo, ver Figura 2). Por esta razón, a partir de 2007, de forma sistemática la prueba del HSV y VZV las muestras fueron sometidas a nosotros con una solicitud de aislados HSV o VZV. Esto nos permitió determinar la frecuencia con que era el HSV-1 o VHS-2, o VZV (Tabla 2).

Es muy común que los médicos tengan más confianza en el diagnóstico clínico de varicela o herpes zóster, sin sentir la necesidad de confirmar una prueba. Entre las pruebas solicitadas, aproximadamente un 2% son positivos para HSV o VZV, mientras que entre las pruebas solicitadas por el médico, el 20,4% fueron positivos para VZV y el 24,8% para el VHS. La gran mayoría de los inesperados resultados positivos corresponden a VZV en las muestras para que el médico solicitó una prueba para el VHS (49/52). ¿Cuáles son las posibles razones para estos resultados inesperados? Una revisión de 27 expedientes clínicos disponibles da las siguientes pistas en 26 casos con sospecha. Concluyo en que, es muy común confundir los territorios del nervio facial o la culebrilla de raíces sacras con herpes oral o genital, respectivamente. Sin embargo, estas observaciones apoyan nuestra política de ofrecer una prueba combinada para ambos virus, especialmente si la prueba permite multiplexado para ofrecer sin costo adicional en comparación con la simple prueba.

Tabla 2: Frecuencia de VHS o VZV no sospechosa

Pruebas efectuadas	Total	positivas	(%)
VZV solicitada:	n = 1536	313	(20,4%)
VZV no solicitados	n = 2670	49 (1,8%)	(1.8%)
HSV-1 solicitada:	n = 4.406	630	(14,3%)
HSV-1 no solicitado:	n = 228	1	(0,4%)
HSV-2 requiere:	n = 4.409	376	(8,5%)
HSV-2 no solicitado:	n = 228	2	(0,9%)
Total no solicitados	n = 3126	52	(1,7%)

^a El número de pruebas positivas realizadas y probado por el clínico se le preguntó si el análisis para cada virus

Las nuevas terapias

Los fármacos utilizados para el tratamiento y la prevención son, respectivamente, aciclovir y su profármaco, valaciclovir, la biodisponibilidad permite una dosificación mucho más simple, y famciclovir, un profármaco de penciclovir. Ambos fármacos tienen diferencias significativas en términos de farmacocinética y farmacodinámica, pero generalmente se traducen en una eficacia comparable antivirales en el tratamiento de infecciones causadas por HSV y VZV (3, 17, 18).

Las infecciones por herpes se caracterizan por la infección primaria, más o menos sintomática. Se establece que el tratamiento con antivirales acorta las manifestaciones clínicas del herpes genital primario

en el orden de 1 semana (5x200 3x400 mg mg o ACV / d, o 2x1000 mg / día durante 7-10 días VCV) (20, 21). Este tratamiento no tiene ningún efecto sobre la frecuencia de reactivación más tarde, dependiendo del tipo y la ubicación de la inoculación del virus, HSV-1 reactivación con frecuencia en forma oral y HSV-2 con frecuencia en los genitales.

En presencia de frecuentes recurrencias de herpes genital, ambos enfoques pueden reducir la morbilidad y la carga psicológica de esta enfermedad.

El herpes genital

Elección de la terapia de tratamiento episódico y supresor en el tratamiento del herpes genital recurrente.

Por un lado, es posible tratar los episodios de la enfermedad con antivirales cuando los primeros síntomas o los signos de advertencia son reconocidos por el paciente. Diferentes tratamientos con diferentes drogas han sido validados, todos basados ?? en el tratamiento iniciado por el paciente, que proporciona la prescripción y / o la medicación que tome sin demora. En este contexto, podemos esperar una reducción de los síntomas de la orden de un día, por lo que alrededor del 20% del periodo sintomático (3, 18). En los últimos diez años, una serie de publicaciones han puesto a prueba los regímenes de antivirales cada vez más corto para esta indicación. Como se muestra en la figura 3, la duración de estos planes tiene, en la década de 2000, se redujo rápidamente 5-2, incluso un día sin pérdida de eficiencia.

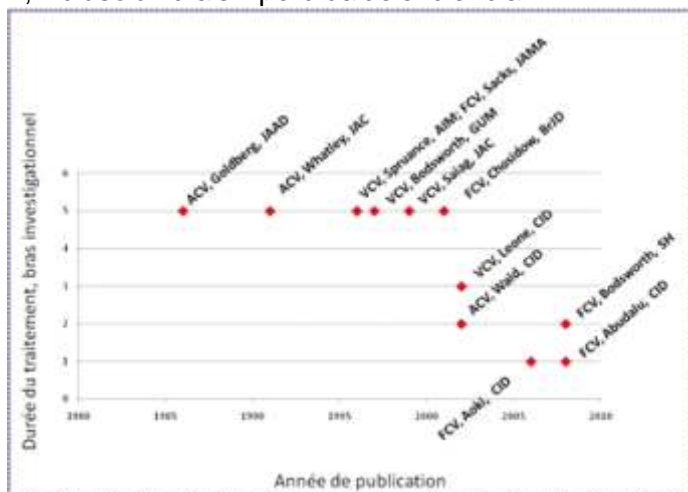


Figura 3: acortar los regímenes de tratamiento para las recurrencias de episodios de herpes genital. Los puntos indican el eje de ordenadas la duración en días para el grupo de investigación del estudio y la abscisa el año de publicación. Véase el texto de las referencias.

Esta observación es consistente con el concepto, particularmente cierto en las lesiones recurrentes, la ventana de oportunidad para acortar un episodio con un antiviral es muy corto en un huésped normal. De hecho, la respuesta inmune anamnésica rápidamente surge el control de la replicación viral, independientemente del tratamiento antiviral. Por tanto, podemos considerar el plan de cinco días como obsoleto y recomendar aciclovir para esta indicación 3x800mg / día durante 2 días (22), La otra opción 2x500mg valaciclovir / día durante 3 días (23) y finalmente famciclovir 2x1000mg (24).

El tratamiento episódico de las recurrencias acorta en un 20% las lesiones, mientras que una terapia de supresión en la disminución de la incidencia de un 80% se puede esperar con una terapia de supresión el cual reduce a un número mucho mayor de días en que el paciente tenga úlceras dolorosas. Esto fue verificado con un estudio aleatorizado de pacientes con herpes genital recurrente con el valaciclovir o episódica de supresión: durante el seguimiento, los pacientes en la terapia de supresión mostraron días casi seis veces menos con lesiones dolorosas (25). Si no hay ninguna diferencia clínica en la eficacia entre valaciclovir y famciclovir en el tratamiento del herpes genital, debe tenerse en cuenta, en contra de una diferencia en la eficacia entre estos medicamentos cuando se considera derramamiento viral en las secreciones genitales. De hecho, en dos estudios de los años 90, se ha demostrado en valaciclovir, la probabilidad de detectar el virus del herpes se reduce en más de 2 veces en comparación con famciclovir (26). La importancia de esta observación es que uno de los efectos demostrados de la terapia de supresión valaciclovir es reducir significativamente la transmisión del HSV-2 a una pareja no infectada (27). Por tanto, no puede sin más extrapolar este beneficio a la terapia de supresión de famciclovir.

En resumen, la elección entre el tratamiento episódico y el tratamiento supresor, no es una decisión que se toma en consulta con el paciente en un tipo de entrevista de "asesoramiento".

Sobre todo teniendo en cuenta los siguientes factores: frecuencia de las recurrencias, la gravedad de las recurrencias, porque La terapia supresora conocida en la transmisión, el asesoramiento de peso de la enfermedad, la actitud del paciente hacia las drogas, y la situación del seguro médico (3).

Vemos que, recientemente, el tratamiento más corto episódico les hizo más cómodo y más barato para el paciente, inclinándolo ligeramente la balanza a su favor. Además, si desea una terapia de supresión, la amplia experiencia de seguridad con el aciclovir y el valaciclovir como profármaco eficaz, superior en términos de supresión de la eliminación del virus, y consideraciones de farmacoeconomía al elegir el medicamento.

Los tratamientos más comunes figuran en el cuadro 3.

ETAPA DE LA INFECCIÓN	HERPES GENITAL
PRIMARIA	ACV PP 5x200 / h durante 7-10 días (20) ACV/ 3x400 mg /h durante 7-10 días VCV/ 2x1000 mg /h 7-10 días (21)
REINCIDENCIA	ACV 3x800mg / día durante 2 días (22) VCV 2x500mg / día durante 3 días (23) FCV 2x1000mg en 1 día (24)
SUPRESOR DE TRATAMIENTO	ACV/ 2x400mg / 4 días VCV/1x500 o 2x250 mg /d FCV/2x250mg / día

Abreviaturas: ACV: aciclovir, VCV: valaciclovir, FCV: Famciclovir; PCV: penciclovir

En cuanto el huésped inmunocomprometido, que no está cubierto en esta revisión, baste mencionar que debido a un mayor nivel de replicación viral y la

duración, las dosis son generalmente más altas, mientras que los tiempos de procesamiento admitió después de la aparición más de lo normal en el huésped. Por otra parte, se puede observar en estos pacientes la aparición de resistencia a los medicamentos antivirales, lo cual es muy excepcional a no ser que se encuentren inmunocomprometidos.

Implicaciones en la práctica

Reducción de los regímenes de tratamiento para los episodios de herpes genital puede conducir un poco el balance de la terapia supresora frente al tratamiento episódico para ellos.

Pregunta de opción múltiple

Usted ve por primera vez a un paciente de 50 años que se han quejado desde hace varios años, en promedio una vez cada dos meses, una erupción de ampollas dolorosas en el prepucio, curado en una semana. La última erupción de 3 semanas. ¿Cuál de las siguientes es la correcta?

R: Este es un sagrado zoster de herpes recurrente.
B: el diagnóstico se puede hacer pidiendo al paciente que regrese en el próximo episodio para llevar a cabo una prueba de Papanicolaou y buscar HSV PCR.

C: un diagnóstico puede hacerse mediante la búsqueda de anticuerpos contra el VHS por inmunoensayo enzimático.

D: Sólo el VHS-2 es una causa plausible de una erupción recurrente.

Respuesta correcta: (-,+,-,+)

Manuscrito Original enviado por el autor en idioma frances :
Infections à Virus de l'Herpès simplex : mise à jour pour le praticien.

Introduction

Le but du présent papier 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'Herpes simplex. Il ne peut pas pour des raisons évidentes remplacer des monographies plus complètes sur ce sujet. Les Herpesviridae sont de gros virus enveloppés contenant, dans une capsid à symétrie icosaédrale, un génome de DNA 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-zoster (VZV). 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. 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.

Phylogénèse 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 leur quelques 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 (voir 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 !. 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 8 million d'années. Ceci se serait produit sous l'influence de modifications du comportement sexuel de nos aïeux (baisse de la fréquence des contacts oro-génitaux 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.

L'évidence la plus frappante de cette adaptation et 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. Il s'est donc agi d'un phénomène extraordinaire durant lequel deux virus ont divergés 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 virus de l'herpès simplex 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 (surtout dans les tranches d'âge les plus jeunes) de 21.0% (séroprévalence ajustée à l'âge, 95% CI: 19.1%-23.1%) en 1988-1994 à 17.0% (95% CI: 15.8%-18.3%) en 1999-2004. Concernant HSV-1, on a aussi observé un léger déclin de la séroprévalence: de 62.0% (95% CI: 59.6%-64.6%) en 1988-1994 à 57.7% (95% CI: 55.9%-59.5%) en 1999-2004. 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 (95% CI: 17.6-21.1%) et de 80.0% (95% CI: 78.1-81.8%) pour HSV-2 et HSV-1 observées en 1992-3 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 al, 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 particulier chez les jeunes, sont causées par HSV-1 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 oro-génitales. Dans certaines études d'ailleurs, la présence d'un herpès labial chez le partenaire et l'anamnèse de relations oro-génitales apparaissent comme des facteurs de risque d'HSV-1 génital. 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. J'aimerais ici souligner les trois faits suivants

Variabilité de l'expression clinique :

(i) 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 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 status infectieux.

Si les manifestations cliniques d'une primo-infection sont souvent plus sévères et durables (jusqu'à 2 semaines) que celle 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.

(ii) 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 al ont rapportés, parmi 36 enfants entre 12 et 77 mois, le cours d'une gingivostomatite herpétique prouvée virologiquement. 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 13 d'entre eux, une documentation sérologique était disponible, démontrant une séroconversion dans 10 cas. La durée des lésions orales allait de 7 à 18 jours (moyenne : 12). La plupart présentait des symptômes généraux (fièvre chez 88%, durant 0-13 jours, moyenne 6.6 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 j, dont 53% ayant une prise alimentaire abaissée et 47% ne pouvant rien manger pendant au moins 2

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, 3 enfants étant hospitalisés pour une réhydratation intraveineuse de 3 à 4 jours. Evidemment, 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 plus bas, section actualités thérapeutiques).

(iii) 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 et cas d'herpès oral, et nerfs sacrés en cas d'herpès génital, par exemple sur les fesses et les cuisses (herpès « extra-génital »). Ce phénomène semble plus fréquent chez les femmes. Dans notre expérience, de telles lésions cutanées plutôt que muqueuses sont plus fréquemment confondues avec des récives de zona. (voir plus bas, section actualités diagnostiques).

Actualités diagnostiques

Choix du test diagnostic : Si les directives nationales mentionnent encore diverses approches diagnostiques, culture, détection d'antigène par fluorescence et PCR, 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 (seul 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. Enfin, ce type de test se prête à un multiplexage, c'est-à-dire à regrouper plusieurs tests (e.g. 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-dessous. En fait, faut-il pratiquer un test diagnostique chez tout patient présentant un herpès (Table 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, une telle recherche se justifie, par PCR lorsque des lésions 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. 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. D'autre part, vu l'importance sur le plan sociopsychologique d'un diagnostic d'herpès génital, il convient de le confirmer de manière objective.

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 souvent leurs producteurs prétendent le contraire. 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. 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 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 récive 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 (e.g. 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 (voir e.g. 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 (table 2). On constate à la lecture de cette table qu'il est beaucoup plus fréquent pour un clinicien de demander HSV seul plutôt que VZV seul. Cette observation est probablement consistante 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 insoupçonnés correspondent à des VZV trouvés dans des spécimens pour lequel 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, 6 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 10 cas, le diagnostic initial faisait état d'une suspicion d'herpès. Les lésions étaient situées dans 5 cas au niveau génital et dans 3 cas au niveau céphalique. Il est donc relativement courant de confondre dans ces territoires un zona du nerf facial ou des racines sacrées avec un herpès respectivement oral ou génital. Quoiqu'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 et son pro-médicament, le valaciclovir dont la biodisponibilité permet une posologie nettement simplifiée, ainsi que le famciclovir, 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.

Les infections herpétiques se caractérisent par des infections primaires plus ou moins symptomatiques. Il est établi qu'un traitement antiviral raccourci les manifestations cliniques d'un herpès génital primaire de l'ordre de 1 semaine (5x200 mg ou 3x400 mg ACV/j ou 2x1000 mg/j VCV pendant 7-10 jours). 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 récives 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. Différents 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 de 1 jour, donc d'environ 20% de la période symptomatique.

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 5 à 2, voire 1 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 immune anamnétique va contrôler rapidement la réplication virale indépendamment du traitement antiviral. On peut donc considérer les régimes de 5 jours comme obsolètes et recommander dans cette indication l'aciclovir 3x800mg/j pendant 2 jours (prix actuel pour un générique, nombre effectif de capsules: 16 Frs selon le compendium des médicaments), le valaciclovir 2x500mg/j pendant 3 jours (18 Frs) ou enfin le famciclovir 2x1000mg en 1 jour (60 Frs).

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 2x400mg/j (environ 4 Frs/j), de valaciclovir 1x500 ou 2x250 mg/j (3 Frs/j) ou de famciclovir 2x250mg/j (15 Frs/j)).

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 où 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 6 fois moins de jours avec lésions douloureuses.

S'il n'existe pas de différence d'efficacité entre valaciclovir et 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 sous valaciclovir, la probabilité de détecter du virus herpétique est réduite de plus de 2 fois comparé à famciclovir. 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. 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 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 sur traitement supprimeur sur la transmission, poids sociopsychologique de la maladie pour le patient, attitude du patient envers les médicaments, et situation asséurologique.

On voit que récemment, le raccourcissement des traitements épisodiques a rendu ces derniers plus confortables et meilleurs 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 son pro-médicament 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. Au contraire, malgré la sévérité fréquente de cette maladie comme noté plus haut, 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. Septante deux 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 5 fois par jour pendant 7 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 étaient raccourcies de plus de 50%. L'excrétion de virus était raccourcie de 5 à 1 jour, un effet potentiellement 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 Cochrane 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 validés des schémas de traitement épisodique et supprimeur de l'herpès labial, d'ailleurs rarement utilisés. Compte tenu de la bénignité des ces lésions, des traitements topiques ont également été étudiés. En bref, on peut considérer que l'aciclovir crème à 5% (application 5 fois par jour pendant 4 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. Le penciclovir crème (1 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 jours. Finalement, considérant un rôle potentiel de la réponse anti-inflammatoire dans la genèse des lésions, un topique composé d'aciclovir crème 5% et d'hydrocortisone 1% (ME609, Xerese™) a été développé. En application 5 fois par jour pendant 5 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.

Les traitements les plus courants sont tabulés dans la table 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 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.

Implications pour la pratique

- ? La présence de lésions vésiculeuses dans les dermatomes du trijumeau et sacrés doit faire envisager une étiologie HSV ou VZV
- ? Le raccourcissement des schémas de traitement épisodique de l'herpès génital peut pousser quelque peu la balance traitement supprimeur 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

Question à choix multiple

Vous voyez pour la première fois un patient de 50 ans qui se plaint de présenter depuis plusieurs années, en moyenne une fois tous les 2 mois, une éruption de vésicules douloureuses sur le prépuce, guérissant en une semaine. La dernière éruption date de 3 semaines. Lesquelles des propositions suivantes sont correctes ?

A : il s'agit d'un zona sacré récidivant.

B : un diagnostic peut être posé en demandant au patient de revenir lors du prochain épisode pour pratiquer un frottis et rechercher HSV par PCR.

C : un diagnostic peut être posé en recherchant des anticorps anti-HSV par test immuno-enzymatique.

D : Seul HSV-2 est une cause plausible d'une telle éruption récidivante. Réponse correcte : (-, +, -, +)

Encadré : 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 entêtes de paragraphes

Dédicace

Cette revue est dédiée à Louise, dont la gingivostomatite, bravement supportée à l'âge de 4 ans, sans traitement antiviral, a en partie motivé ce travail.

Tables

Table 1 : guide abrégé pour l'emploi des tests diagnostiques dans la prise en charge de l'herpès

- 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 dans chaque épisode

Table 2 : fréquence de HSV ou VZV non suspectés^a

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%)

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

Table 3 : régimes thérapeutiques des infections à virus de l'herpès simplex^a

Stade de l'infection	Herpès oral	Coût	Herpès génital	Coût
Primaire	5x15 mg/kg ACV suspension	30 Frs	5x200 mg ACV/j pendant 7-10 jours	35-50 Frs
pendant 7j	3x400 mg ACV/j pendant 7-10 jours	42-60 Frs	2x1000 mg VCV/j pendant 7-10 jours	84-120 Frs Récidive
Rx épisodique	Traitement oral rarement prescrit		3x800mg ACV /j pendant 2 jours	16 Frs
	ACV crème 5% (5x/j pendant 4 jours)	19 Fr/ 5g	2x500mg/ VCV j pendant 3 jours	18 Frs
	PCV crème 1% (chaque 2h pendant 4j)	?	2x1000mg FCV en 1 jour	60 Frs
Rx Suppresseur	Traitement oral rarement prescrit		2x400mg ACV/jour	4Frs/j
			1x500 ou 2x250 mg VCV/jour	3 Frs/j
			2x250mg FCV/jour	15 Frs/j

^a Régimes les plus couramment utilisés. Les prix indiqués sont des coûts par cure, ou dans le cas des traitements supresseurs, 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 supresseurs 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. Abréviations : ACV : aciclovir ; VCV : valaciclovir ; FCV : famciclovir ; PCV : penciclovir.

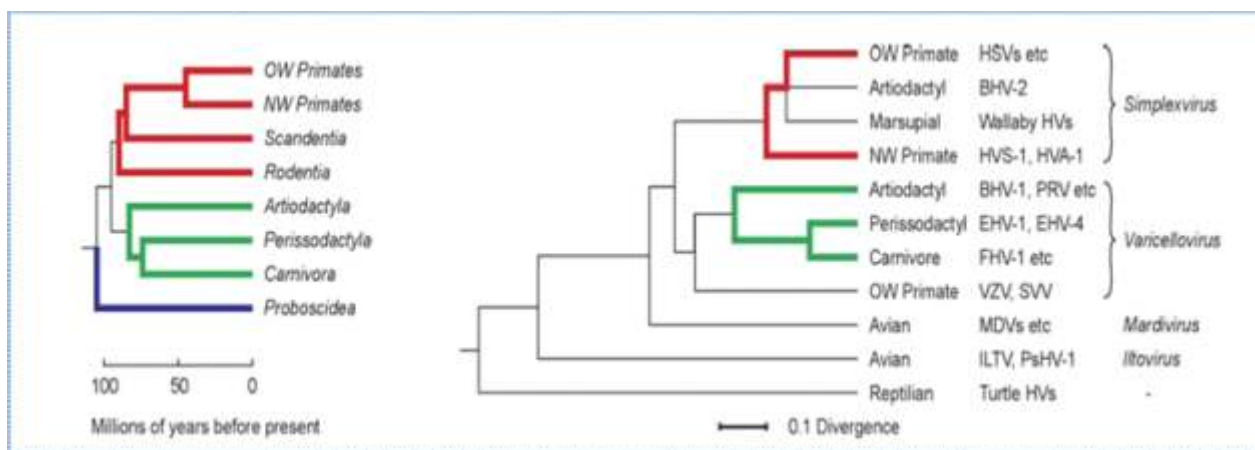


Figure 1 : comparaison de l'arbre phylogénétique des mammifères euthériens (droite) et des alpha-herpèsvirus qui les infectent. La coalescence de ces arbres permet d'en déduire un phénomène de co-spéciation, durant lequel chaque virus a co-évolué avec son hôte, y compris lorsque ce dernier subissait 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, i.e 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 ! D'après McGeoch et al



Figure 2 : image de gauche : 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. À droite: zona sacré nécessitant un diagnostic de laboratoire afin de le différencier d'une récurrence herpétique, chez un hôte immunocompromis.

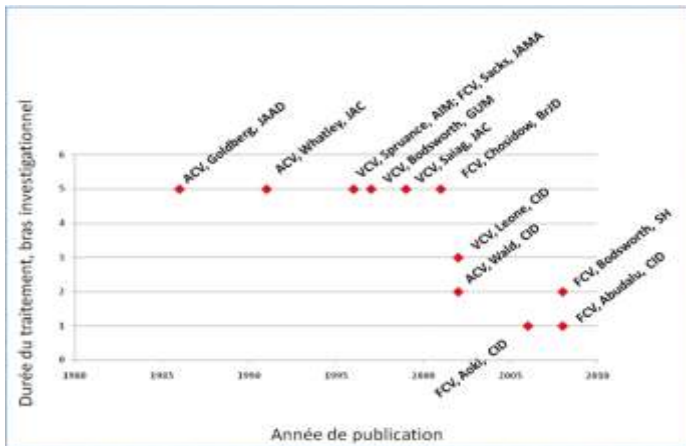


Figure 3 : raccourcissement de la durée des régimes de traitement épisodique pour les récives d'herpès génital. Les points indiquent en ordonnées la durée en jours du bras investigational de l'étude et en abscisse l'année de publication. Voir le texte pour les références.

1. Roizmann BK, D.M.; Whitley, R.C. 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 DC: 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(36):2315-6, 8-22, 24-6.
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 herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res*. 2006;117(1):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 U S A*. 1988;85(8):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(23):1444-9.
8. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-73.
9. Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson 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(3):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(10):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(6):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(4):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(4):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(4):259-63.
15. Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology*. 2001;202(3):211-9.
16. Meylan S, Robert D, Estrade C, Grimbuehler V, Peter O, Meylan PR, 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(2):87-91.
- 17.* Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1075-82.
- 18.* Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-37.
19. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect*. 2001;77(4):232-7.
20. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, 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(16):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(8):481-6.
22. 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(7):944-8.
23. Leone PA, Trotter 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(7):958-62.
24. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valaciclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):651-8.
25. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valaciclovir. *Sex Transm Dis*. 2007;34(5):297-301.
26. Wald A, Selke S, Warren T, Aoki FY, Sacks S, Diaz-Mitoma F, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valaciclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis*. 2006;33(9):529-33.
27. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(1):11-20.
28. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*. 1997;314(7097):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, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(7):2238-43.
31. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. 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(17):1374-9.
32. Hull CM, Harmenberg J, Arlander E, Aoki F, Bring J, Darpo B, 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.