



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 387

HERPES CUTANE ET MUQUEUX : DIAGNOSTIC, TrAITEMeNT eT pReveNTION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Kawtar GOUMIHI

Née le 19 Mars 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Aciclovir; Diagnostic; Herpès; Infection; Prévention

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

** Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- **Doyen de FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des**

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Chimie thérapeutique____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

** Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassîs**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

** Enseignants Militaires*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJJ Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

** Enseignants Militaires*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *

** Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

** Enseignants Militaires*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *

** Enseignants Militaires*

Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

** Enseignants Militaires*

Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

** Enseignants Militaires*

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

** Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde





A ma très chère mère

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.





A mon très cher père

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.



A mes chères sœurs Mouniba et Hajar

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes mes sentiments d'amour et de tendresse
envers vous chères sœurs.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Merci pour tous les efforts que vous avez fourni pour la réalisation de ce travail.

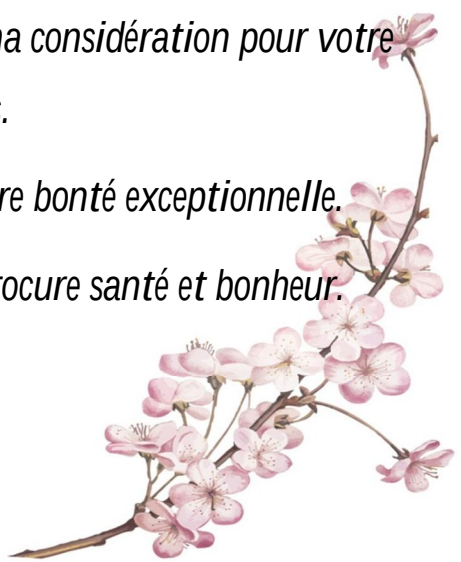
Je vous dédie ce travail pour vous dire je vous aime !

A mon frère Rabii et mon beau-frère Mohamed

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre
soutien et encouragements.*

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de votre bonté exceptionnelle.

Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.



***A mes neveux, Adam, Sara, Fatima zohra,
Youssef et la petite Salma***

Vous avez apporté beaucoup de bonheur à notre famille.

Votre courage et votre sens de responsabilité m'ont toujours impressionné.

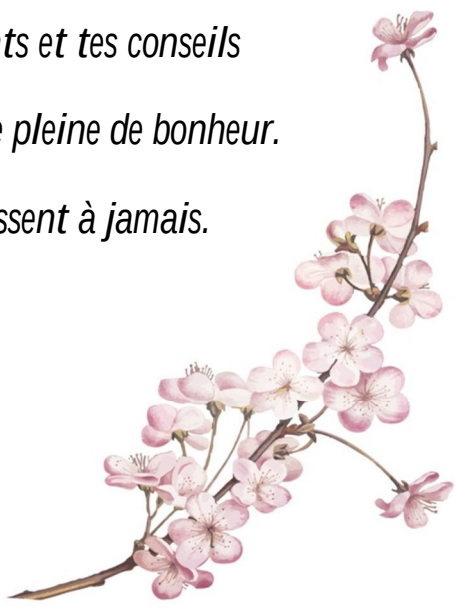
Je vous aime mes chers.

A mon frère et mon meilleur ami Yassine

Merci pour ton soutien, tes encouragements et tes conseils

Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de bonheur.

Puisse l'amitié et la fraternité nous unissent à jamais.





Remerciements



À notre maître et Président de thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence,
votre sérieux et votre richesse d'enseignement. Veuillez trouver, cher maître,
dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et
notre profonde gratitude.*





À notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Yassine SEKHSOKH

*Professeur de Microbiologie et Chef de service du laboratoire de
Recherche et de Biosécurité-P3 de l'HMIMV*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous
avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu
auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec
sympathie, sourire et bienveillance.*

*Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et
professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous
prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et
profonde gratitude.*





À notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre enseignement théorique et pratique.

Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites soient pour nous un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.





A notre Maître et juge de thèse

Madame le Médecin Colonel Mariama CHADLI,

Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine et de

Pharmacie de Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'évaluer notre travail et de siéger parmi notre jury de thèse

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égales que votre compétence qui mérite toute admiration

Veuillez agréer, cher maitre l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.





Liste des abréviations

AAP	: the American Academy of Pediatrics.
ACV	: Aciclovir.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
Antigène BP 230	: <i>Bullous pemphigoid antigen 230 kDa</i> .
Ara-A	: Adénine arabinoside.
ARN	: Acide ribonucléique.
ARNase	: Ribonucléase.
BVdU	: Bromovinyl désoxyuridine.
CD	: Classes de différenciation.
CDC	: Centers for Diseases Control.
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité.
EEG	: Électroencéphalographie.
ELISA	: Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée.
EP	: Érythème polymorphe.
GCV	: Ganciclovir.
GèneUL19	: <i>Gènes</i> de la séquence unique longue 19.
Gène US	: <i>Gènes</i> de la séquence unique courte.
Gps	: Glycoprotéines.
HSV	: Virus herpès simplex.
HVEM	: Herpèsvirus médiateur d'entrée.
IC	: Intervalle de confiance.

ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule.
ICP	: Infected cell protein.
ICTV	: Comité International de Taxonomie des Virus.
IdU	: Iododésoxyuridine.
Ig	: Immunoglobuline.
IF	: Immunofluorescence.
IL	: Interleukine.
IP	: Immunopéroxydase.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
IRS	: Internal repeat short.
IRL	: Repeat short long.
i.v	: Intraveineux.
JDE	: Jonction dermo-épidermique.
LAT	: <i>Latency-Associated Transcripts</i> .
LCR	: Liquide cephalo-rachidien.
LD	: <i>Lamina densa</i> .
LL	: <i>Lamina lucida</i> .
Lymphocytes T	: Lymphocytes thymo-dépendants.
MST	: Maladie sexuellement transmissible.
NGF	: <i>Nerve growth factor</i> .
NK	: Natural killer.
Ori	: Origines de réplication.

PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction.</i>
PCV	: Penciclovir.
PFA	: Foscarnet.
SA	: Semaine d'aménorrhée.
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë.
SIDA	: Syndrome d'Immuno-Déficienne Acquis.
SNC	: Système nerveux central.
TDM	: Tomodensitométrie.
TFT	: Trifluorothymidine.
TIF	: Trans-induction factor.
TK	: Thymidine kinase.
TNF	: Tumor necrosis factors.
TRL	: Terminal repeat long.
TRS	: Terminal repeat short.
UV	: Ultraviolet.
ValACV	: Valaciclovir.
VHS	: Virion host shut-off.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VP	: Virion polypeptide.
VZV	: Virus de la varicelle-zona.



Liste des illustrations

Liste des figures :

Figure 1 : Coupes schématiques montrant la structure de la peau	8
Figure 2 : Coupe histologique montrant la structure de la peau	9
Figure 3 : Coupe schématique montrant les couches de l'épiderme	11
Figure 4 : Coupe histologique montrant les couches de l'épiderme	12
Figure 5 : Schéma montrant la structure de la JDE.....	14
Figure 6 : Coupe histologique de la peau montrant le derme papillaire et le derme réticulaire.....	16
Figure 7 : Coupe schématique de la peau montrant la structure du derme	16
Figure 8 : Coupe schématique de la peau montrant la structure de l'hypoderme	17
Figure 9 : Schéma montrant le follicule pillo-sébacé et les glandes sudoripares.....	19
Figure 10 : Structure schématique de HSV.....	25
Figure 11 : Particule virale de HSV en microscopie électronique avec sa représentation schématique.....	25
Figure 12 : Structure du génome HSV	26
Figure 13 : Organisation du génome HSV.....	27
Figure 14 : Représentation schématique du cycle viral de HSV.....	28
Figure 15 : Cycle de réplication d'un HSV : attachement	29
Figure 16 : Expression successive des gènes de HSV.....	30
Figure 17 : Cycle de réplication : entrée de HSV et transcription des gènes.....	32
Figure 18 : Cycle de réplication de HSV : morphogenèse de la capside	33
Figure 19 : Schéma montrant la réplication de l'ADN de l'HSV	34
Figure 20 : Cycle de réplication de HSV : assemblage et bourgeonnement	36
Figure 21 : Prévalence HSV-1 en pourcentage dans 5 pays dont le Maroc	46
Figure 22 : Seroprévalence de HSV-2 chez les hommes dans 5 pays dont le Maroc	46
Figure 23 : Seroprévalence de HSV-2 chez les femmes dans 5 pays dont le Maroc	47
Figure 24 : Stimuli de récurrence de HSV	51
Figure 25 : Cycle évolutif de l'infection herpétique.....	52
Figure 26 : Gingivostomatite herpétique aiguë chez un enfant	57
Figure 27 : Herpès labial récurrent.....	59

Figure 28 : Vulvovaginite aigüe au cours d'une primo-infection herpétique : Érosions confluentes de la muqueuse vulvaire.	62
Figure 29 : Primo-infection herpétique chez l'homme.....	62
Figure 30 : Localisation anale d'une primo-infection herpétique	63
Figure 31 : Herpès génital récurrent chez l'homme	64
Figure 32 : Herpès génital récurrent chez la femme.....	65
Figure 33 : Herpès génital récurrent.....	65
Figure 34 : Herpès gladiatorum	66
Figure 35 : Herpès récurrent digital	67
Figure 36 : Kératite herpétique : a) ulcère dendritique b) ulcère dendritique après instillation de fluorescéine	70
Figure 37 : Kératite stromale nécrosante à HSV-1: aspect d'ulcère épithélial associé à une infiltration blanchâtre du stroma cornéen (a), avec fluorescéine (b).....	71
Figure 38 : Kératite disciforme.....	71
Figure 39 : Kératite neutrophique	71
Figure 40 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg chez une fille de 8ans au niveau de la jambe.....	73
Figure 41 : Ulcérations herpétiques périnéales chroniques chez une patiente dans un contexte d'immunodépression secondaire à une leucémie lymphoïde chronique.....	74
Figure 42 : Effet cytopathique de HSV (inoculation sur fibroblastes humains)	78
Figure 43 : Effet cytopathique de HSV (inoculation sur cellules VERO)	79
Figure 44 : Aspect de HSV détecté par immunofluorescence directe.....	81
Figure 45 : Photographies prises au cours d'une fibroscopie œsogastroduodénale : ulcères à l'emporte-pièce	94
Figure 46 : Érythème polymorphe au niveau de la main.....	99
Figure 47 : Ulcères et croûtes hémorragiques sur la lèvre inférieure lors d'une poussée d'érythème polymorphe	99
Figure 48 : Structure chimique de l'aciclovir	101
Figure 49 : Mécanisme d'action de l'aciclovir	102
Figure 50 : Structure chimique du valaciclovir	103

Liste des tableaux

Tableau I: Classification des virus appartenant à la famille des <i>Herpesviridae</i>	23
Tableau II: Séroprévalence de HSV selon l'âge et le sexe dans l'étude Herpimax.....	43
Tableau III: Classification des kératites	70
Tableau IV: Indications des différentes techniques de diagnostic des infections à HSV.....	86
Tableau V: Caractéristiques pharmacocinétiques des antiherpétiques chez l'homme.....	108
Tableau VI: Traitement des différentes formes clinique de l'herpès cutanéomuqueux.....	110



Sommaire

Introduction	1
I. Historique	5
II. Rappel anatomique et histologique de la peau	8
1. Épiderme	9
1.1. Kératinocytes	9
1.2. Mélanocytes	12
1.3. Cellules de Langerhans	13
1.4. Cellules de Merkel	13
2. Jonction dermo-épidermique	13
3. Derme	15
4. Hypoderme	17
5. Annexes cutanées	18
5.1. Follicules pilo-sébacés	18
5.1.1. Poils	18
5.1.2. Glandes sébacées	18
5.1.3. Muscle arrecteur du poil	18
5.2. Glandes sudoripares	19
5.3. Ongles	20
III. Caractères virologiques de l'herpès simplex virus	22
1. Taxonomie et classification du virus	22
2. Structure de l'herpès simplex virus	23
3. Génome viral	26
4. Réplication de l'herpès simplex virus	27
4.1. Attachement et entrée du virus	28
4.2. Expression des gènes et réplication d'ADN	29
4.3. L'assemblage du virion et le bourgeonnement de la nouvelle génération de particules virales	35
IV. Épidémiologie :	38
1. Réservoir du virus	38
2. Mode de transmission	38
3. Facteurs favorisant l'infection à HSV2	39

3.1. Facteurs favorisant l'infection génitale à HSV-1	39
3.2. Facteurs favorisant l'infection à HSV-2.....	40
4. Aspect épidémiologique	41
4.1. Répartition géographique à l'échelle internationale	41
4.2. Répartition géographique à l'échelle nationale.....	44
V. Physiopathologie	49
1. Primo-infection.....	49
2. Phase de latence.....	50
3. Réactivation virale	50
VI. Réponse immunitaire à l'infection herpétique	54
1. Immunité humorale.....	54
2. Immunité cellulaire	54
VII. Etude clinique	56
1. Manifestation cliniques de l'infection herpétique	56
1.1. Herpès oro-facial	56
1.1.1. Primo-infection.....	56
1.1.2. Récurrence.....	58
1.2. Herpès génital.....	60
1.2.1. Primo-infection.....	60
1.2.2. Récurrences	63
1.3. Formes cutanées	66
1.3.1. Herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (Herpès gladiatorum)..	66
1.3.2. Herpès cutané localisé	66
1.4. Herpès oculaire.....	68
1.4.1. Primo-infection.....	68
1.4.2. Récurrences	68
2. Cas particuliers	72
2.1. Particularités de l'infection herpétique chez la femme enceinte.....	72
2.2. Forme de l'atopique (surinfection cutanée herpétique)	72
2.3. Forme de l'immunodéprimé	74

VIII. Diagnostic virologique	76
1. Prélèvement	76
2. Diagnostique virologique direct	77
2.1. Culture cellulaire	77
2.2. Détection du génome par PCR	79
2.3. Recherche d'antigènes viraux	80
2.3.1. Détection d'antigènes par immunofluorescence	81
2.3.2. Détection d'antigènes par technique immuno-enzymatique ELISA	82
2.4. Cytopathologie de Tzanck	82
3. Diagnostic virologique indirect : sérologies herpétiques	83
3.1. Tests sérologiques non spécifiques de type	83
3.2. Tests sérologiques spécifiques	83
3.3. Interprétation des résultats de la sérologie	84
4. Indications des examens biologiques	85
4.1. En dehors de la grossesse	85
4.2. Au cours de la grossesse	85
4.3. À l'entrée en travail	85
4.4. Chez le nouveau-né	86
4.5. Diagnostic de l'herpès oculaire	86
4.5.1. Recherche directe du virus herpétique	86
4.5.2. Mise en évidence d'une synthèse locale d'anticorps	87
4.5.3. Recherche d'ADN viral	87
IX. Évolution et complications	89
1. Évolution	89
2. Complications	89
2.1. Localisations viscérales	89
2.1.1. Méningo-encéphalite herpétique	89
2.1.2. Œsophagite herpétique	93
2.1.3. Hépatite herpétique	94
2.1.4. Pneumopathie herpétique	95
2.2. Herpès néonatal	97
2.3. Erythème polymorphe	98

X. Traitement	101
1. Traitement antiviral	101
1.1. Aciclovir	101
1.1.1. Mécanisme d'action	102
1.2. Autres molécules	103
1.2.1. Valaciclovir	103
1.2.2. Penciclovir	103
1.2.3. Famciclovir	104
1.2.4. Cidofovir	104
1.2.5. Foscarnet	104
1.2.6. Résiquimod	105
1.2.7. Vidarabine	105
1.2.8. Nouveaux agents antiviraux	106
2. Pharmacocinétique	106
3. Effets indésirables	108
3.1. Aciclovir	108
3.2. Valaciclovir	109
3.3. Famciclovir	109
3.4. Cidofovir	109
3.5. Foscarnet	110
4. Indications thérapeutiques	110
4.1. Herpès orofacial	112
4.1.1. Primo-infection	112
4.1.2. Herpès labial récurrent	112
4.2. Herpès génital	113
4.2.1. Traitement de la primo-infection	113
4.2.2. Traitement des récurrences	114
4.3. Herpès cutanéomuqueux progressif des personnes immunodéprimées	116
4.4. Traitement de l'herpès oculaire	117
4.5. Herpès néonatal	118
4.6. Traitement de l'encéphalite herpétique post-natale	119

XI. Prévention	121
1. Prévention de l'herpès génital	121
2. Prévention de l'herpès néonatal [163]	121
2.1. Conduite à tenir en salle de travail	121
2.2. Prévention par traitement antiviral pendant la grossesse	122
2.3. Prévention de la séroconversion maternelle	122
2.4. Prise en charge du nouveau-né en salle de travail	123
2.5. Prévention de la transmission postnatale	123
3. Prévention des récurrences oculaires	123
4. Vaccination	124
Conclusion	126
Résumés	128
Bibliographie	132



L'herpès cutanéomuqueux est l'une des maladies infectieuses les plus répandues dans le monde. Elle est due à l'herpès simplex virus, qui fait partie de la grande famille des *Herpesviridae*.

C'est une maladie habituellement bénigne, mais volontiers récidivante, et pouvant occasionnellement conduire à des complications viscérales graves et parfois mortelles.

L'herpès orofacial est généralement dû à l'herpès simplex virus de type 1, tandis que l'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible et est généralement causée par l'herpès simplex virus de type 2. Mais ces deux virus peuvent infecter toute région cutanéomuqueuse, et dernièrement la présence de l'HSV-1 au niveau génital est en augmentation.

L'infection herpétique est caractérisée par trois phases : la primo-infection, la latence clinique, et les récurrences.

Au-delà de la primo-infection, le virus de l'herpès simplex persiste à vie dans les noyaux cellulaires des ganglions sensitifs d'une manière silencieuse.

Sous l'influence de divers facteurs, physiques, physiologiques, systémiques ou iatrogènes, le virus se réactive et donne des récurrences herpétiques.

Les récurrences herpétiques, plus particulièrement celles au niveau génital, ont un retentissement sur la qualité de vie du malade.

Quand l'infection herpétique touche la femme enceinte, la prévention de la transmission materno-fœtale devient prioritaire.

L'aciclovir est le traitement de choix de l'infection herpétique, il est remarquablement toléré et se révèle très efficace. Il permet une diminution de l'intensité et de la durée de la symptomatologie clinique de la primo-infection ou des récurrences, mais il n'assure pas l'éradication du virus latent.

Un vaccin contre l'herpès simplex virus serait très utile, des essais cliniques sont en cours, mais quelques caractéristiques du virus rendent cette mission difficile comme l'échappement du virus au système immunitaire et sa courte durée d'incubation.

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire l'aspect épidémiologique de cette maladie
- Décrire les caractères virologiques de l'herpès simplex virus
- Expliquer sa physiopathologie
- Etudier la clinique de l'infection cutanée et muqueuse à herpès simplex virus
- Décrire le diagnostic virologique de cette infection
- Faire le point sur les différents moyens thérapeutiques
- Décrire les moyens de prévention des primo-infections et des récurrences



I. Historique

Personne ne sait avec certitude par qui et quand le virus de l'herpès a été découvert. Toutefois, en 2500 avant Jésus-Christ (av. J.-C), les 1^{ères} constatations de plaies ressemblant à celles dues à l'herpès ont été mises en évidence sur des tablettes sumériennes ainsi que dans l'un des plus anciens traités médicaux soit le Papyrus Ebers en 1500 av. J.-C. [1, 2]. Le terme « herpès » d'origine grecque et signifiant « rampant » a d'abord été utilisé par Hippocrate pour décrire des lésions qui s'étaient étalées sur la surface de la peau [3].

Plusieurs autres faits historiques ont été rapportés par la suite, y compris la tentative de l'empereur romain Tibère d'empêcher la propagation de l'herpès labial en interdisant les baisers lors des cérémonies publiques [4].

En 1736, John Astruc, médecin du roi Louis XV, décrit pour la 1^{ère} fois la relation entre l'herpès et les organes génitaux dans son traité intitulé *De Morbis Veneris* portant sur les maladies vénériennes [5].

Au 19^{ème} siècle, des définitions plus rigoureuses et contemporaines de cette maladie émergent et le terme « herpès simplex » fait son apparition [2].

En 1808, Robert Willan et son collègue Thomas Bateman sont ainsi les 1^{ers} à faire la distinction entre l'herpès génital et l'herpès labial [6].

Cependant, ce n'est qu'en 1893, près d'un siècle plus tard, que le dermatologue français Jean-Baptiste Émile Vidal a prouvé que le virus se propageait d'une personne à l'autre. Tandis que le caractère infectieux de l'herpès nous sera révélé qu'en 1919 par Loewenstein [2].

Dès le 20^{ème} siècle, les travaux s'intensifient. En 1912, Wilhelm Grüter poursuit ses recherches sur des modèles animaux et découvre que l'agent causale des infections herpétiques peut se développer sur des embryons de poulets et de lapins et qu'il peut aussi se transmettre d'un lapin à l'autre [2, 7].

En 1938, Robert Doerr met en évidence la production endogène de virus sous l'influence de certains stimuli [2, 8]. Cette découverte est immédiatement suivie par celle de Burnet et Williams qui, en 1939, publient un article décrivant les propriétés de persistance et de latence du virus de l'herpès [9].

Dans les années 1950, le développement de la culture cellulaire et l'étude du système nerveux central (SNC) ont permis d'isoler d'autres membres de la famille des herpèsvirus. Cette percée a ensuite mis en évidence la capacité du virus à provoquer d'autres maladies, telles que l'encéphalite, la kératite et l'herpès néonatal [10,11]. Dès lors, en 1962, le Dr. Karl Schneweis découvre le fruit de millions d'années d'évolution et montre la présence de 2 sérotypes différents : le virus herpès simplex de type 1 (HSV-1) qui affecte principalement la région labiale et le virus herpès simplex de type 2 (HSV-2) qui est associé aux organes génitaux [12].

Dans les années 60 et 70, des découvertes clés sont faites concernant ce virus. Parmi celles-ci on retrouve les caractéristiques de l'architecture et de la taille de la particule du virus de l'HSV [13,14], une description de la structure complexe du génome viral [15,16], et la démonstration d'une grande variété de protéines qui composent le virus [17,18].

***Rappel anatomique
et histologique de la peau***

II. Rappel anatomique et histologique de la peau

La peau est l'enveloppe du corps. C'est le plus gros organe de l'être humain, et elle représente le tiers du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2 m² chez un adulte. Les phanères (poils et ongles) lui sont annexés ainsi que de nombreuses glandes exocrines [19].

La structure de la peau est complexe. À l'exception des tissus cartilagineux et osseux, Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques [19].

La peau est subdivisée en 4 zones superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme [19].

L'épiderme à la superficie, fait d'un épithélium non vascularisé. La jonction dermo-épidermique a une structure complexe, et elle sépare l'épiderme du derme [19].

Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme sans limite franche. Tous les deux sont des tissus conjonctifs richement vascularisés et contiennent les annexes de la peau qui sont d'origine épidermique [19].

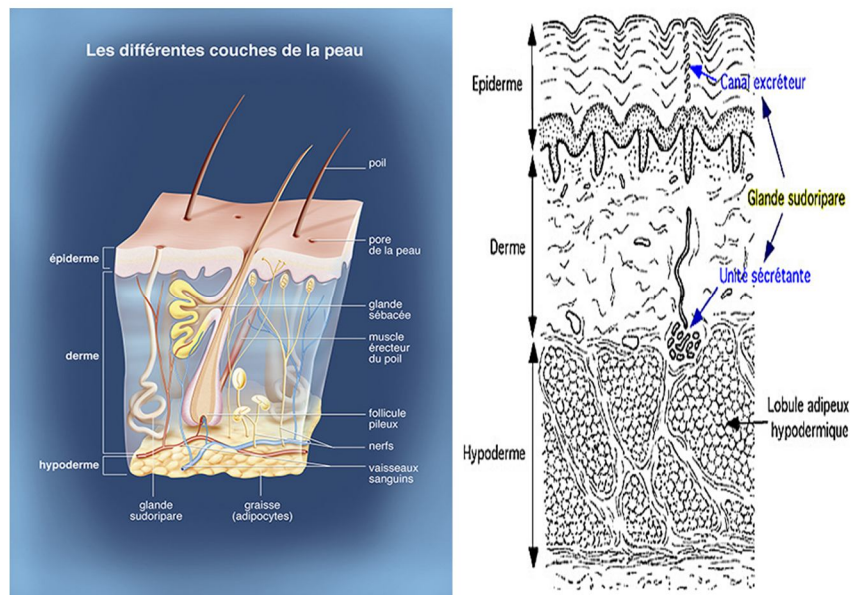


Figure 1 : Coupes schématiques montrant la structure de la peau [20]



Figure 2 : Coupe histologique montrant la structure de la peau [21]

1. Épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, c'est la couche la plus superficielle de la peau. Il est composé de quatre populations cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Il ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres [22].

1.1. Kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée [23].

Néanmoins, il est important de savoir qu'à l'heure actuelle, la fonction des kératinocytes ne se limite pas uniquement à un rôle de barrière, mais qu'elles ont une activité immunologique qui consiste à exprimer des antigènes de classe et certaines molécules d'adhésion comme ICAM1 leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Ils produisent aussi de nombreuses cytokines (IL-1, IL-8, IL-6, TNF...) [23].

Le kératinocyte migre à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'aux cellules cornées en 3 semaines en moyenne pour une peau normale.

Au microscope optique, les kératinocytes de l'épiderme peuvent être ainsi divisés en quatre couches qui sont de la profondeur à la superficie :

- La couche basale où ils ont une activité proliférative maximale,
- La couche spinieuse,
- La couche granuleuse, et la couche cornée.

Les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération au fur et à mesure de leur montée dans l'épiderme, et entrent dans une phase de différenciation qui aboutit à la couche cornée, assurant la fonction de barrière cutanée, et constituée de piles de cellules nucléées aplaties, les cornéocytes soudés par des jonctions serrées avec un ciment extracellulaire constitué principalement de lipides [23].

Les kératinocytes basaux comprennent trois populations : les cellules souches de l'épiderme qui se trouvent surtout au niveau des crêtes épidermiques interpapillaires, les cellules amplificatrices qui se divisent avant d'entrer dans les compartiments de différenciation cités juste avant et les cellules post-mitotiques qui restent en position basale.

Au cours de sa migration au sein de l'épiderme, le kératinocyte voit apparaître en plus des filaments de kératine, au sein de cytoplasme, des granulations basophiles qui sont bien identifiées au niveau de la couche granuleuse, couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme. Par la suite les kératinocytes perdent leur noyau brutalement et se transforment en cornéocytes qui constituent les couches cornées, ensemble de cellules sans noyau, mais fonctionnelles, réunies par un ciment. L'ensemble assure la fonction de barrière de l'épiderme. Les hémidesmosomes relient les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire et les desmosomes, les kératinocytes entre eux. Ces desmosomes se transforment en cornéodesmosomes au niveau de la couche cornée [23].

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible composé d'un mélange de sébum et de sueur, c'est le film hydrolipidique qui rend la peau pratiquement imperméable à l'eau, et laissant passer des petites molécules ce qui permet d'appliquer certains médicaments et certains produits cosmétiques [23].

Au total, la différenciation épidermique peut être considérée comme un processus de maturation continue et orientée des kératinocytes avec des changements morphologiques, et biochimiques, le tout aboutissant à la formation de la couche protectrice superficielle constamment renouvelée [23].

Ainsi, les kératines, filaments intermédiaires des cellules épithéliales, ont une expression différente entre les cellules de la couche cornée et les cellules de la couche basale (kératines k1 à k20) [23].

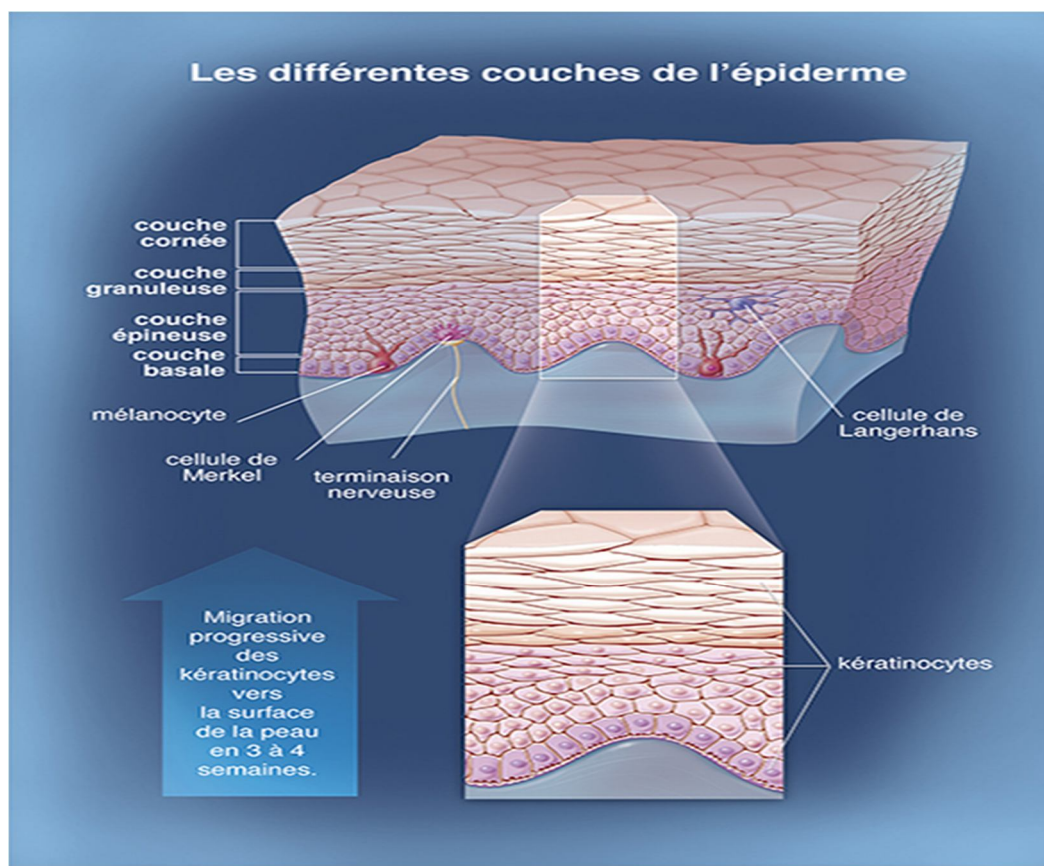


Figure 3 : Coupe schématique montrant les couches de l'épiderme [20]

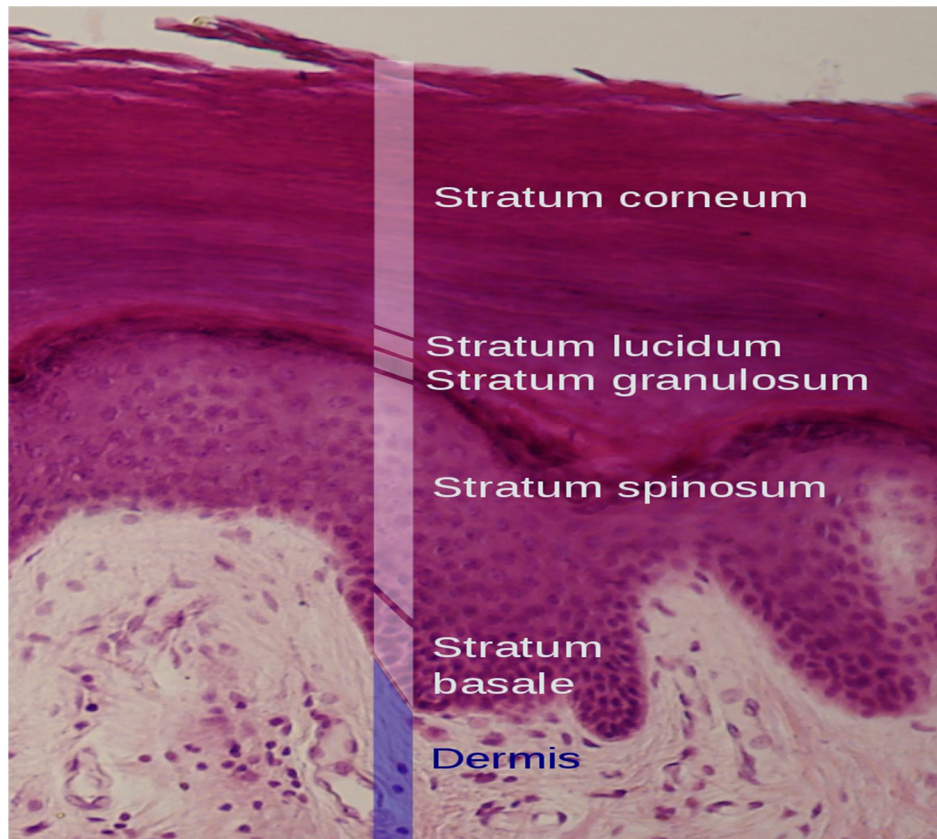


Figure 4 : Coupe histologique montrant les couches de l'épiderme [24]

1.2. Mélanocytes

Les mélanocytes sont la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et dont la fonction est d'assurer la synthèse des mélanines [23].

Dans l'épiderme, les mélanocytes sont situés principalement dans la couche basale [22].

Les mélanines donnent à la peau sa couleur. Les phéomélanines sont des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs qui ont également un rôle photoprotecteur [19].

1.3. Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme (3 à 8 % des cellules épidermiques), elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices des antigènes au lymphocyte T. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent vers l'épiderme où elles sont considérées comme des cellules dendritiques indifférenciées avec un marqueur spécifique qui est l'antigène CD1a [23].

Les cellules de Langerhans ont pour fonction la capture des antigènes puis elles assurent leur endocytose et les réexpriment à leur surface avec les molécules de classe II du CMH pour activer les lymphocytes T [23].

1.4. Cellules de Merkel

Les cellules de Merkel présentent la population cellulaire la moins fréquente de l'épiderme. Elles sont relativement abondantes au niveau des paumes et du dos des pieds et au niveau des lèvres. En plus de leur rôle comme étant des mécanorécepteurs, elles ont également des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées [25].

2. Jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique (JDE) a une structure complexe [25].

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, la JDE n'est pas individualisée. Après colorations spéciales (PAS ou Giemsa lent, notamment), elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme, dite « crêtes épidermiques », et celles du derme dans l'épiderme, dites « papilles dermiques », dont l'ensemble forme le derme papillaire [25].

En microscopie électronique, la JDE comprend la membrane des kératinocytes et des mélanocytes, la *lamina lucida* (LL), claire aux électrons, et la *lamina densa* (LD), dense aux électrons. En plus de cette ultrastructure de base, la JDE présente, au niveau des kératinocytes, des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome avec une plaque sur laquelle s'insèrent les tonofilaments, des filaments d'ancrage et des fibrilles d'ancrage insérées sur des plaques d'ancrage dermiques [25].

Les études immunohistochimiques ont montré l'existence, au niveau de la JDE, des constituants spécifiques, qui ont une importance dans le maintien de l'adhérence dermo-épidermique : l'antigène BP 230 (*bullous pemphigoid antigen 230 kDa*) et la plectine, au niveau de la plaque d'ancrage des hémidesmosomes, l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosome, les laminines 5 et 6 au niveau des filaments d'ancrage et le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage [25].

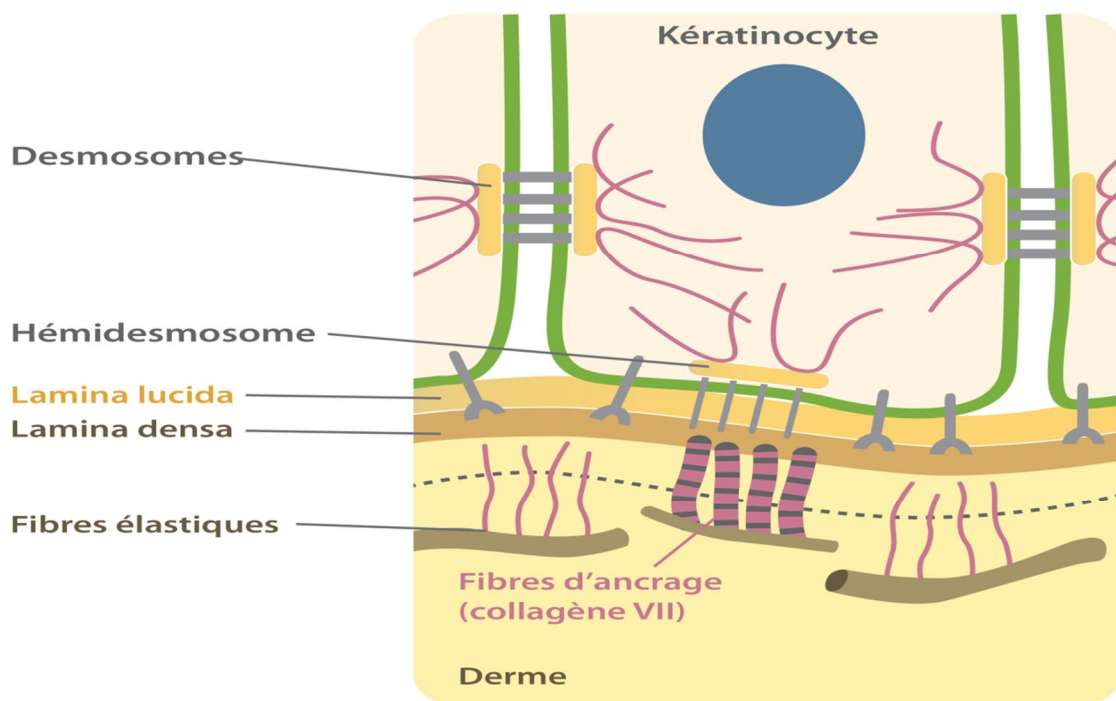


Figure 5 : Schéma montrant la structure de la JDE [26]

3. Derme

Véritable charpente de la peau, il est constitué de cellules fixes que sont les fibroblastes et de cellules mobiles que sont les cellules sanguines. À ces cellules s'associent des fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides dont l'acide hyaluronique qui est identifiée par le bleu de toluidine. Au sein du derme se trouvent les vaisseaux qui s'arrêtent à la couche basale de l'épiderme, qui ne contient pas de vaisseaux [23].

Le derme est subdivisé en deux zones : Le derme papillaire, superficiel, situé entre les crêtes épidermiques et le derme réticulaire qui est plus profond [27].

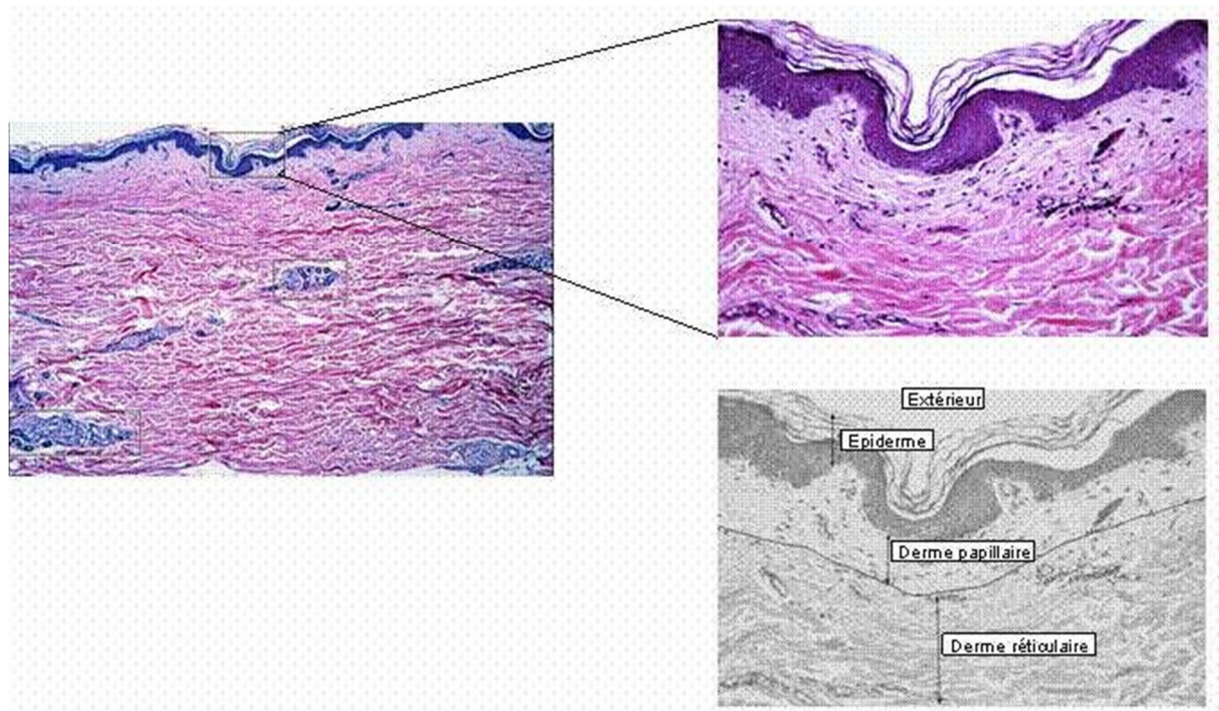


Figure 6 : Coupe histologique de la peau montrant le derme papillaire et le derme réticulaire [28]

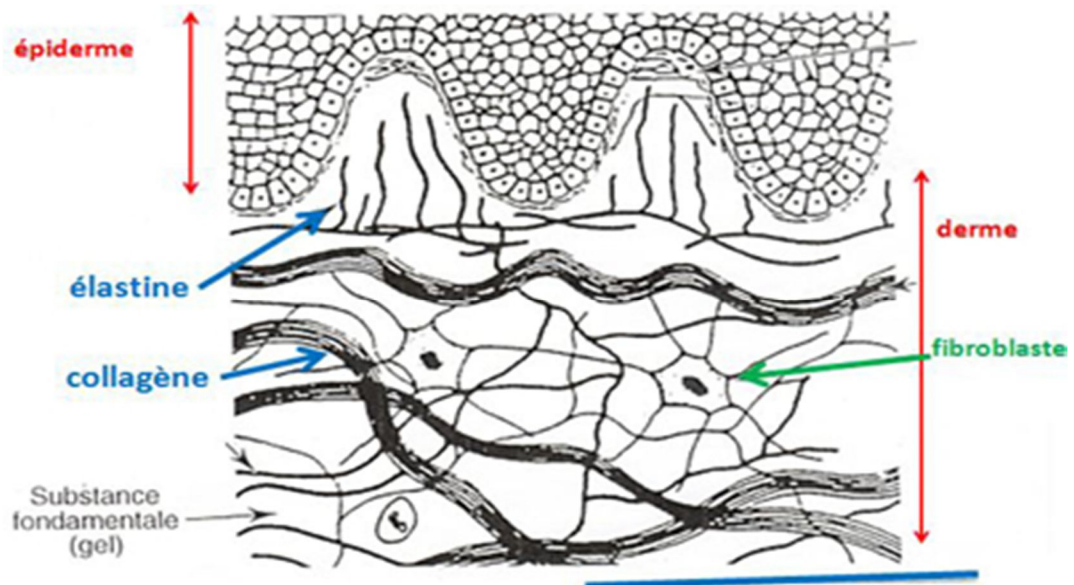


Figure 7 : Coupe schématique de la peau montrant la structure du derme [29]

4. Hypoderme

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est constituée de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques, servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme. L'abondance du tissu adipeux varie avec les habitudes alimentaires, mais aussi les régions du corps et le sexe : chez la femme, il est prédominant sous la ceinture, au niveau des hanches, des cuisses, des fesses ou de la partie basse de l'abdomen, tandis que chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale [19,23].

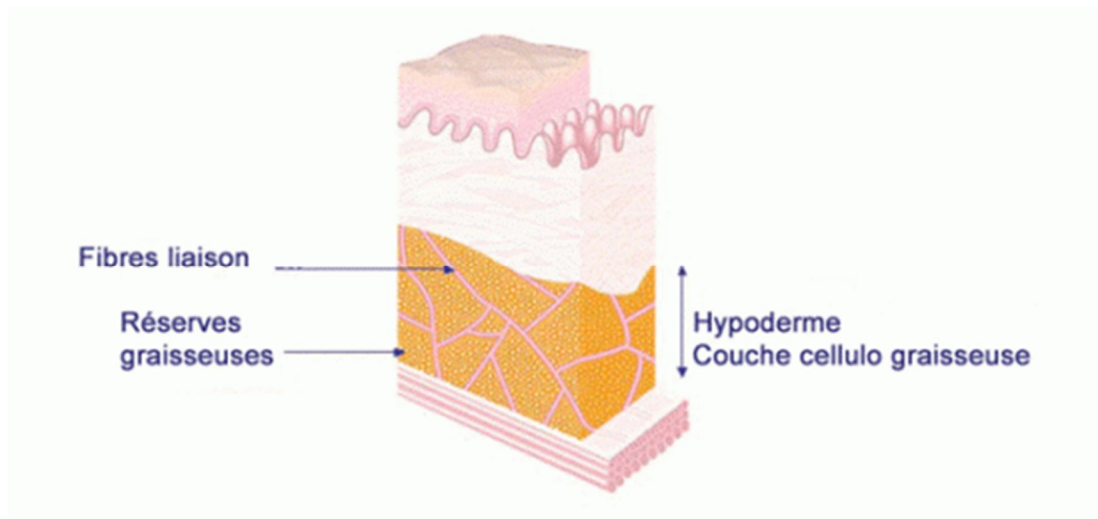


Figure 8 : Coupe schématique de la peau montrant la structure de l'hypoderme [30]

5. Annexes cutanées

5.1. Follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés comprennent : le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacée [19].

5.1.1. Poils

Les poils prennent leur origine d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'introduit dans le derme. Cette invagination épidermique, qui représente la gaine épithéliale du poil, se renfle à son extrémité profonde et forme là un amas de cellules matricielles coiffant une papille de tissu conjonctif hautement vascularisé dépendant du derme. Ces cellules matricielles prolifèrent et donnent naissance à des cellules épithéliales qui se kératinisent et avancent vers la surface cutanée ; ainsi, la tige du poil se forme dans l'axe de la gaine épithéliale [22].

La gaine épithéliale est entourée par le « sac fibreux du poil », gaine conjonctive constituée par le derme et renfermant des terminaisons nerveuses sensibles et des vaisseaux. Certains poils portent des noms différents selon leur localisation : cheveux, barbe, moustache, sourcils, cils [22].

5.1.2. Glandes sébacées

Les glandes sébacées, exocrines, alvéolaires simples, holocrines, sont annexées aux poils, et sécrètent un produit lipidique, le sébum. Leur portion sécrétrice est faite d'un ou de plusieurs alvéoles dilatés en sacs dont la paroi est constituée d'une couche de cellules cubiques. En dedans, se trouvent des cellules polyédriques, plus volumineuses, progressivement chargées de gouttelettes lipidiques et dont le noyau se pycnose et finit par disparaître. La cellule est complètement éliminée avec son contenu. Le canal excréteur, unique et très court, débouche au niveau de la gaine épithéliale du poil [22].

5.1.3. Muscle arrecteur du poil

C'est un petit muscle lisse à innervation sympathique segmentaire. La contraction du muscle arrecteur du poil (sous l'effet du froid, de la peur, etc.) déclenche le redressement du poil (« chair de poule ») [22].

5.2. Glandes sudoripares

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés dans certaines zones du corps, y compris les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis interfessiers. Elles ont une sécrétion opaque grasse et alcaline. La sécrétion est de type apocrine avec un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilosébacé en aval de la glande sébacée [23].

Par contre, **les glandes sudoripares eccrines** s'ouvrent directement à la surface de la peau et sont indépendantes des poils. Elles élaborent la sueur, qui est un liquide aqueux, incolore et salé. Ce sont des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouté à l'extérieur [23].

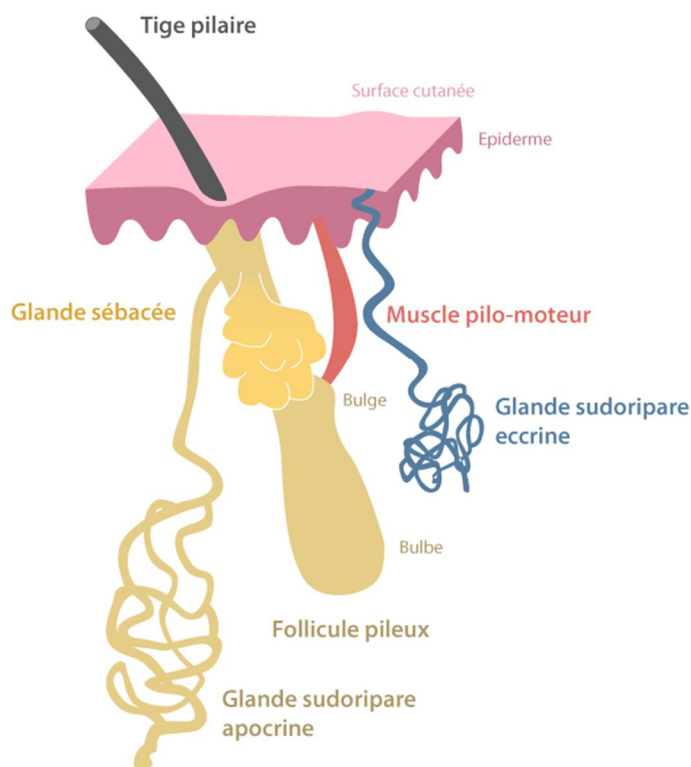


Figure 9 : Schéma montrant le follicule pillo-sébacé et les glandes sudoripares [31]

5.3. Ongles

Les ongles sont faits de cellules épithéliales kératinisées, tassées les unes contre les autres et provenant de la prolifération tangentielle de la matrice unguéale, les ongles ont une croissance ininterrompue du fait de l'absence de desquamation [22].

❖ On décrit à l'ongle 2 parties :

- une partie visible, le corps de l'ongle ou limbe
- une partie cachée sous un repli cutané, la racine.

La lunule est la partie blanchâtre du limbe située près de la racine. Elle est surtout bien développée au niveau des pouces. La peau qui recouvre la racine de l'ongle est appelé bourrelet unguéal et son extrémité libre très kératinisée éponychium ou cuticule alors que la région située sous le bord libre de l'ongle est l'hyponychium [19].



Caractères virologiques de l'herpès virus simplex

III. Caractères virologiques de l'herpès simplex virus

1. Taxonomie et classification du virus

L'herpès simplex virus (HSV) appartient à la famille des *Herpesviridae* [32]. On regroupe dans cette famille des virus possédant un génome de grande taille constitué par un ADN linéaire et bicaténaire qui se réplique dans le noyau des cellules eucaryotes [33].

Les herpesvirus sont généralement spécifiques aux espèces de vertébrés qu'ils infectent [34].

Neuf herpesvirus strictement humains, existent jusqu'à maintenant, et sont répartis par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) selon des critères biologiques en 3 sous-familles (tableau I) [33, 35] :

Les alphaherpesvirinae

- Les Betaherpesvirinae
- Les Gammaherpesvirinae

La sous-famille des *alphaherpesvirinae*, regroupe des espèces virales au cycle de réplication assez rapide, se propageant rapidement en culture, induisant une lyse efficace des cellules qu'ils infectent, et qui établissent une infection latente principalement dans les ganglions sensoriels [34,36].

Le HSV comprend deux types : HSV de type 1 (HSV-1) et HSV de type 2 (HSV-2), ils sont classés dans la famille des *alphaherpesviridae*, tout comme le virus de la varicelle-zona (VZV) [34].

Tableau I: Classification des virus appartenant à la famille des *Herpesviridae* [37]

Sous-famille	Genre	Espèces
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	Virus herpes simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)
	<i>Varicellovirus</i>	Virus de la varicelle et du zona (VZV)
<i>Betaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	Cytomégalovirus humain (CMV)
	<i>Roseolovirus</i>	Herpèsvirus humain 6A (HHV-6A)
		Herpèsvirus humain 6B (HHV-6B)
		Herpèsvirus humain 7 (HHV-7)
<i>Gammapherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	Virus Epstein-Barr (EBV)
	<i>Rhadinovirus</i>	Herpèsvirus humain 8 (HHV-8)

2. Structure de l'herpès simplex virus

La morphologie de l'herpès simplex virus (HSV-1 et HSV-2) est celle de tous les membres de la famille des *Herpesviridae* [38].

La taille de la particule virale varie de 150 à 200 nm et elle comprend quatre parties (figure 10) (39,40) :

- un noyau dense aux électrons contenant de l'ADN viral;
- une capside icosaédrique ;
- un tégument (une couche amorphe de protéines qui entoure la capside) ;
- une enveloppe

L'ADN linéaire double brin est contenu dans la capside [39].

La capside, protéique, icosaédrique (polyèdre régulier à 20 faces, 12 sommets, 30 arêtes), d'un diamètre de 100 nm, est faite de 162 capsomères, dont 12 pentons et 150 hexons [38,39]. La VP5 (VP pour protéine constitutive de la particule virale ou virion), protéine majeure de capside des HSV (produit du gène UL19) entre dans la constitution des hexons et de 11 des 12 pentons [38].

La capside est entourée d'une enveloppe trilaminaire constituée d'un double feuillet lipidique d'origine cellulaire (dérivée par bourgeonnement de la lamelle interne de la membrane nucléaire puis des membranes cytosoliques de la cellule infectée), elle porte de très nombreux courts spicules formés d'au moins 12 glycoprotéines virales (gB à gM) et de plusieurs protéines virales non glycosylées [36, 38,39]. Les glycoprotéines B et D sont fortement inductrices d'anticorps neutralisants et sont utilisées pour le développement de vaccins contre l'infection au HSV, et la glycoprotéine G est utilisée dans les tests sérologiques car elle permet de différencier les deux sérotypes HSV-1 et HSV-2 [41,42].

Cette enveloppe est l'élément de fragilité du virus et non pas de protection, considérée comme le « talon d'Achille » des virus enveloppés, elle est responsable de la sensibilité du virus de l'herpès aux solvants lipidiques, aux détergents, aux désinfectants ordinaires, au pH extrême et à la chaleur [39].

Entre la capside et l'enveloppe, on observe en microscopie électronique une substance amorphe, appelée tégument, composée d'une douzaine de protéines spécifiques jouant un rôle essentiel dans le cycle de réplication du virus (figure 11) [38,39].

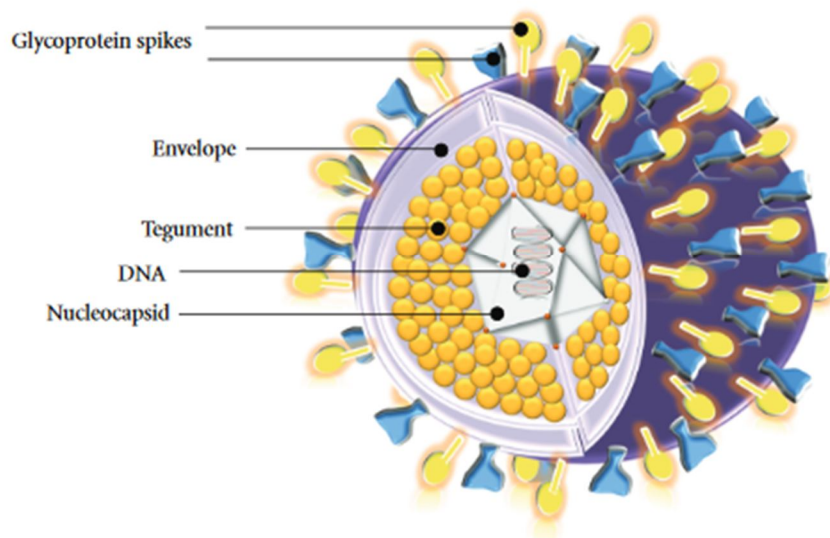


Figure 10 : Structure schématique de HSV [43]

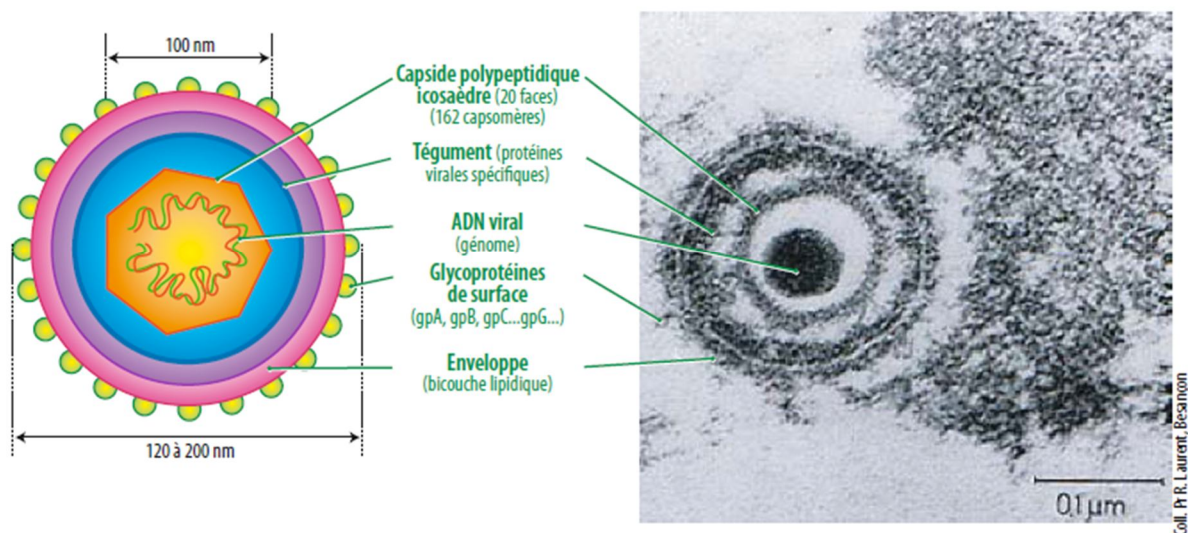


Figure 11 : Particule virale de HSV en microscopie électronique avec sa représentation schématique (39)

3. Génome viral

Le génome HSV est un ADN linéaire bicaténaire de 152 kpb à 155 kpb, avec un contenu en G+C d'environ 68% pour HSV-1 et à 69 % pour HSV-2 [38, 44,45]. Il comporte deux segments, long (L) et court (S), liés de façon covalente. Chaque segment a une séquence unique (UL et US) et des séquences répétitives inversées, terminales ou internes : ab et b'a' de part et d'autre de l'UL, et a'c' et ca de part et d'autre de l'US. L'orientation respective des segments L et S varie, ce qui conduit pour un même virus à faire coexister quatre populations de molécules isomériques, sans qu'on connaisse la signification de cette particularité (figures 12 et 13) [38].

HSV-1 et HSV-2 partageant 83% de nucléotides alignés de manière identique et une homologie de séquences nucléotidiques d'environ 50% [44].

Le génome HSV code au moins 84 protéines multifonctionnelles [44].

Le génome du HSV contient trois origines de réplication: OriS qui est présent deux fois dans le génome viral dans la région c répétée et OriL qui est présent dans la séquence UL [46].

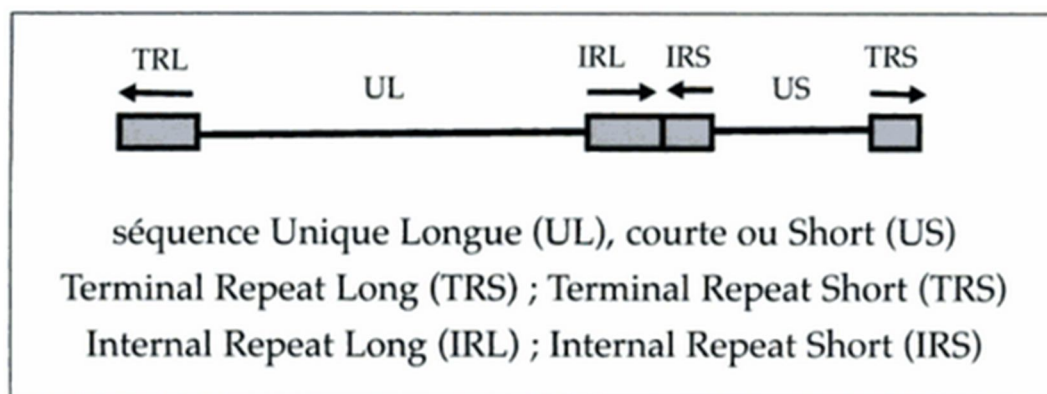


Figure 12 : Structure du génome HSV [41]



Figure 13 : Organisation du génome HSV [38]

Le génome comporte deux segments, long (L) et court (S), liés de façon covalente. Chaque segment a une séquence unique (UL et US) et des séquences répétitives inversées, terminales ou internes : ab et b'a' de part et d'autre de l'UL, et a'c' et ca de part et d'autre de l'US. L'orientation respective des segments L et S varie, ce qui conduit pour un même virus à faire coexister quatre populations de molécules isomériques.

4. Réplication de l'herpès simplex virus

Le cycle viral de HSV se produit suivant les étapes majeures suivantes:

- L'entrée du virus dans la cellule hôte,
- L'expression des gènes viraux,
- La réplication de l'ADN,
- L'assemblage du virion et le bourgeonnement de la nouvelle génération de particules virales [47]. (figure 14)

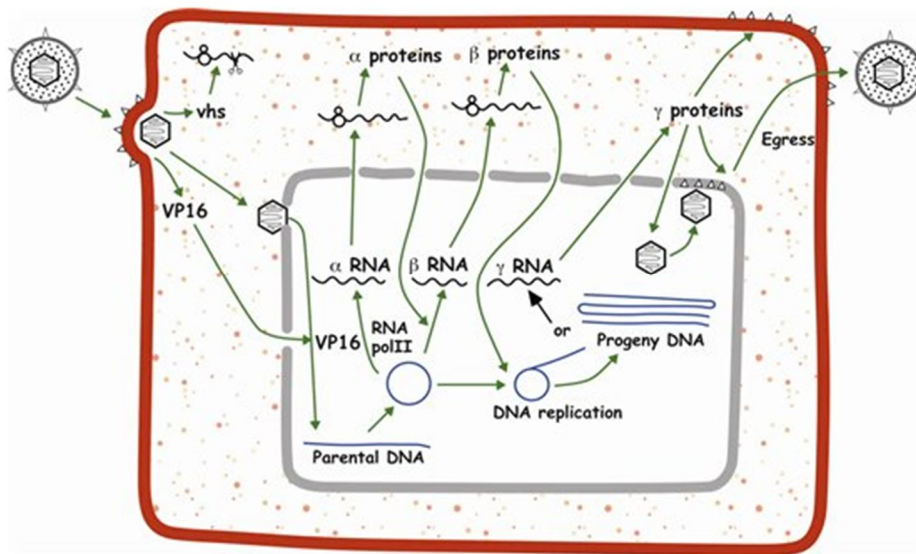


Figure 14 : Représentation schématique du cycle viral de HSV [48]

4.1. Attachement et entrée du virus

L'attachement du virus fait intervenir 5 glycoprotéines d'enveloppe [38,45].

La gB et la gC se lient aux glycosaminoglycanes du sulfate d'héparane présents à la surface cellulaire. Puis la gD se lie à des corécepteurs cellulaires identifiés comme étant d'une part des molécules appartenant à la superfamille des récepteurs au TNF, et d'autre part des molécules apparentées au récepteur des poliovirus, appartenant à la superfamille des immunoglobulines [38].

Les récepteurs cellulaires sont des nectines (la Nectine-1 et la Nectine-2), une protéine appelée herpèsvirus médiateur d'entrée (HVEM), et une forme sélectionnée de 3-O-sulfaté sulfate d'héparane (3-OS HS) (figure 15) [45].

La fusion entre enveloppe virale et membrane cytoplasmique nécessite ensuite la présence des gB et l'hétérodimère gH / gL. La nucléocapside et les protéines tégmentaires sont alors libérées dans le cytoplasme de la cellule hôte [38,45].

Parmi les protéines tégmentaires libérées, la protéine VHS (virion host shut-off, produit du gèneUL41), agissant comme ARNase au niveau du cytoplasme, y dégrade les

ARN messagers cellulaires, et donc interrompt les synthèses protéiques de la cellule, tandis que la VP16 ou α -TIF (trans-induction factor, produit du gène UL48) accompagne la nucléocapside qui, transportée le long des microtubules du cytosquelette, parvient à un pore de la membrane nucléaire, par où elle livre l'ADN viral au noyau (figure 16) [38].

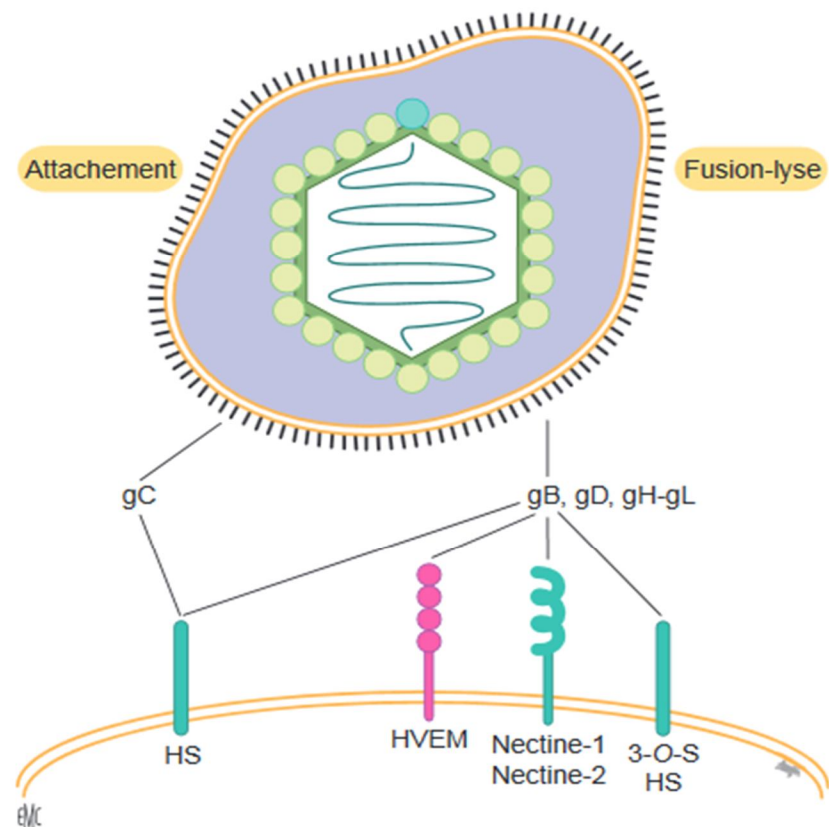


Figure 15 : Cycle de réplication d'un HSV : attachement [38]

4.2. Expression des gènes et réplication d'ADN

Là, conformément au schéma général de la réplication des herpèsvirus, l'ADN viral, circularisé par le jeu des séquences répétitives inversées terminales, est transcrit par l'ARN polymérase II cellulaire et traduit en trois phases, « très précoce », « précoce » et « tardive » régulées en cascade. La réplication de l'ADN viral sépare les phases précoces et tardives [38,49].

Trois groupes de gènes viraux interviennent dans un ordre rigoureusement déterminé en trois phases successives (figure 16) :

- **les gènes α** (très précoces), codant les protéines régulatrices de la transcription ;
- **les gènes β** (gènes précoces), codant les protéines enzymatiques du métabolisme des acides nucléiques et de la réplication du génome viral ;
- **les gènes γ** (gènes tardifs), codant les protéines structurales des virions [39].

Réplication des *Herpesviridae*

Expression successive de trois lots de gènes viraux

α ou très précoces, β ou précoces, γ ou tardifs



Figure 16 : Expression successive des gènes de HSV [49]

La transcription des gènes α IE étant induite par l' α -TIF tégumentaire. [38].

Parmi les protéines α , l'ICP4 (ICP pour infected cell protein) assure la progression

vers la phase β , tout en réprimant la transcription des gènes α (dont le sien, $\alpha 4$, présent en deux exemplaires, sur les séquences répétitives inversées flanquant l'US). Parallèlement, l'ICP27 (gèneUL54) bloque l'épissage des ARN messagers cellulaires et, par suite, leur traduction, tout en jouant le rôle de navette vis-à-vis des ARN messagers viraux, les exportant du noyau vers le cytoplasme en vue de leur traduction [38].

Parmi les protéines β , HSV-1 et HSV-2 ont, en tant qu'Alphaherpesvirinae, l'heureuse particularité de compter une thymidine kinase (TK) codée par le gène UL23, enzyme qui s'avère indispensable à l'activation de l'acycloguanosine ou aciclovir, antiviral de référence contre ces virus [38].

Quant à l'ADN polymérase, codée par le gèneUL30, elle doit s'associer à cinq autres enzymes virales (et sans doute aussi à des protéines cellulaires) pour répliquer le génome viral : il s'agit notamment de protéines ayant pour rôle de reconnaître les trois origines de réplication (Ori) sur l'ADN viral, d'assurer les fonctions d'hélicase, de primase (synthèse d'une amorce d'ARN, et la processivité de la réaction [38].

TK, ADN polymérase et autres protéines β sont des protéines non structurales, restant dans la cellule infectée sans être incorporées à la particule virale. À noter que l'ADN polymérase est capable d'autocorrection, grâce à une activité exonucléasique, ce qui explique la relative stabilité génétique des herpèsvirus [38].

L'expression des gènes γ ou tardifs aboutit principalement à la production des protéines structurales (faisant partie intégrante de la particule virale), protéines de la nucléocapside et glycoprotéines d'enveloppe. Les glycoprotéines d'enveloppe, après glycosylation dans l'appareil de Golgi, s'insèrent dans les membranes cellulaires [38].

C'est dans le noyau que se fait la morphogénèse de la capsid, dont VP5 est la protéine principale (major capsid protein). Cela passe par une «procapsid » arrondie, à brève durée de vie, qui met en jeu, comme vu plus haut, une protéine d'échafaudage interne, VP22a (gèneUL26.5), fonctionnant comme chaperonne, puis une protéase virale,

VP24 (gèneUL26), qui démonte cet échafaudage. C'est dans cette capside vidée, mature (icosaédrique), qu'entre l'ADN viral, par le penton-portail, constitué d'UL6. Cette encapsidation fait intervenir des signaux d'empaquetage pac1et pac2 situés à chaque extrémité du génome, nécessaires à la reconnaissance de l'ADN viral et à son clivage en génomes unitaires à partir des longs concatémères produits initialement par le cercle roulant [38].

Cette opération qui associe clivage et empaquetage met en jeu, au niveau du portail, un ensemble d'au moins sept produits de gènes viraux [38].

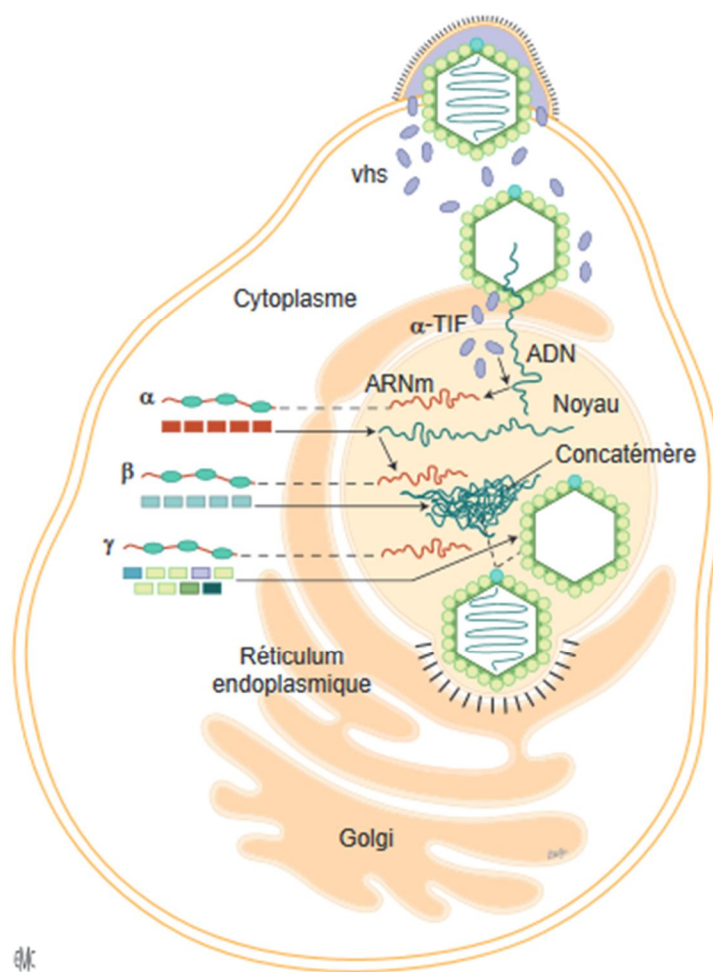


Figure 17 : Cycle de réplication : entrée de HSV et transcription des gènes [38]

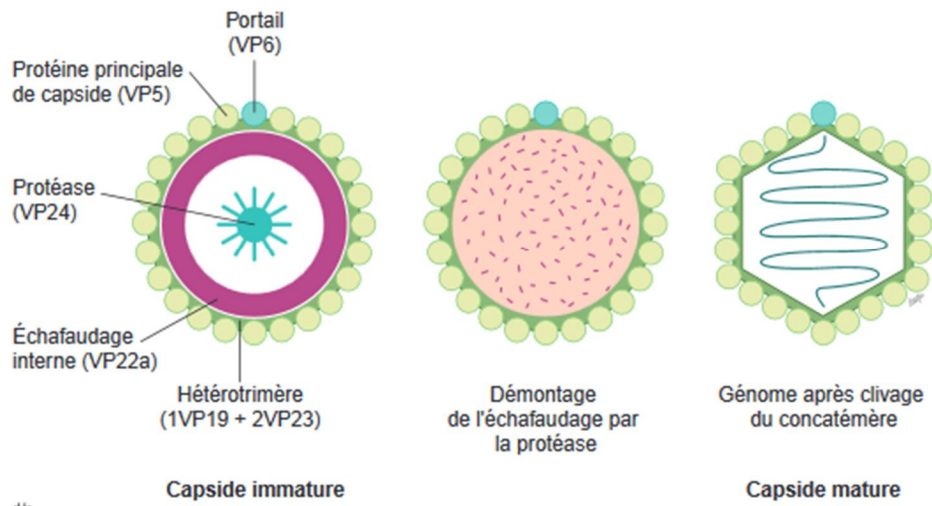


Figure 18 : Cycle de réplication de HSV : morphogenèse de la capside [38]

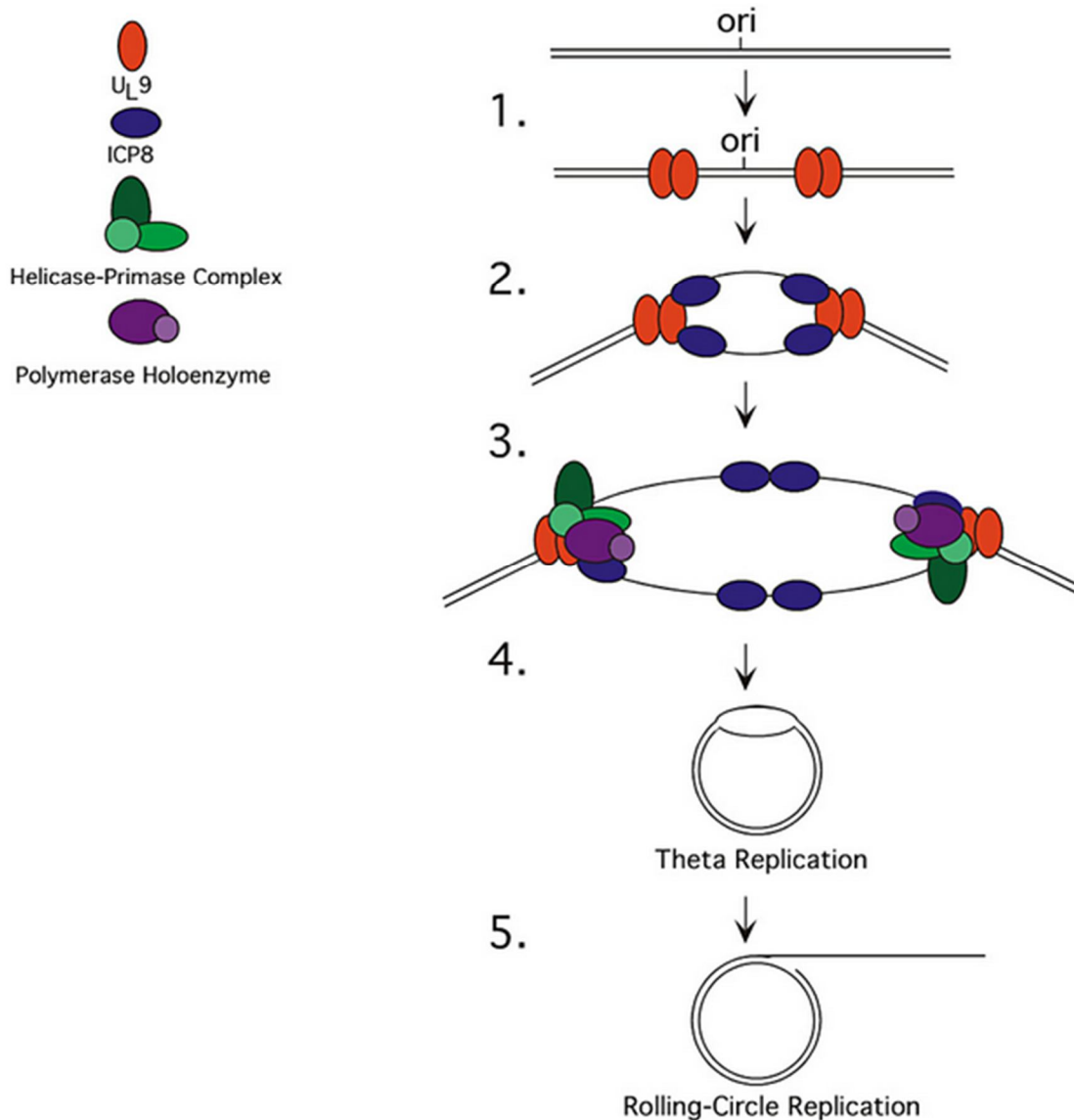


Figure 19 : Schéma montrant la réplication de l'ADN de l'HSV [50]

1- La protéine de liaison d'origine, UL9, se lie à des sites spécifiques à une origine (oriL ou oriS) et commence à dénouer l'ADN.

2- La protéine de liaison à l'ADN simple brin, ICP8, est recrutée dans l'ADN dénoué.

3- UL9 et ICP8 recrutent les cinq protéines de réplication restantes vers les fourches de réplication

4- La synthèse d'ADN se déroule initialement via un mécanisme de réplication thêta, mais passe ensuite à un mécanisme de réplication en cercle roulant (5)

4.3. L'assemblage du virion et le bourgeonnement de la nouvelle génération de particules virales

Les nucléocapsides ainsi formées sont ensuite enveloppées par bourgeonnement à travers la membrane interne du noyau, au niveau d'un épaissement auquel participent transitoirement deux protéines virales (UL31 et UL34) [38].

La sortie des virions hors de la cellule se fait à 18 heures d'infection par exocytose. Prévaut actuellement un modèle de désenveloppement-réenveloppement (Fig. 13) [15]. Il rend compte de la présence de capsides sans enveloppe dans le cytosol. Il implique, après la formation de la première enveloppe à travers la membrane interne du noyau, un désenveloppement par fusion à la membrane externe de l'enveloppe nucléaire [38].

Ces capsides sans enveloppe dans le cytosol seraient ensuite réenveloppées dans le réseau trans Golgien, où s'accumulent les glycoprotéines virales matures ayant subi toutes les étapes de glycosylation. Les protéines du tégument, au nombre de quinze au moins, ont des localisations variables, et leur mode d'association aux particules virales est en cours d'exploration. Certaines s'associeraient à la capside au niveau du noyau, tandis que d'autres, présentes au niveau du cytosol ou du Golgi, ne s'incorporeraient qu'à un stade plus tardif. En tout cas, ce processus se prête au transfert des virus de cellule à cellule sans passage dans le milieu extracellulaire, évitant ainsi la rencontre des anticorps neutralisants, ce qui n'est qu'un des nombreux mécanismes d'échappement du virus aux défenses immunitaires humores [38].

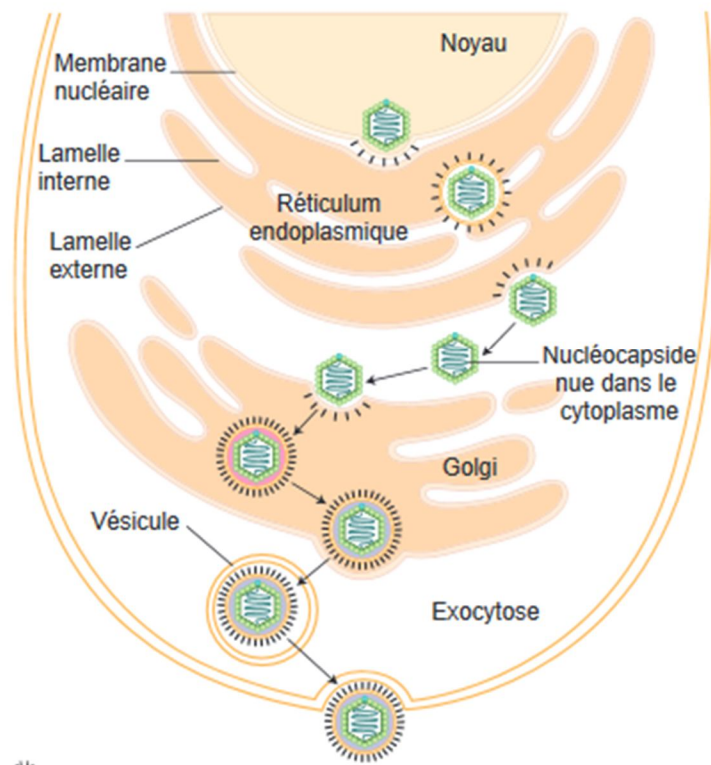


Figure 20 : Cycle de réplication de HSV : assemblage et bourgeonnement [38]



IV. Épidémiologie :

1. Réservoir du virus

L'homme est le seul réservoir de virus pour les virus herpétiques et la contagion est strictement interhumaine [51,38].

Ce réservoir est constitué par des personnes infectées abritant les virus dans les ganglions sensitifs (ganglion de Gasser pour HSV-1 et ganglions sacrés pour HSV-2), les excréant par intermittence au niveau de la cavité buccale ou des muqueuses génitales et les transmettant par contact rapproché, intime [51,38].

2. Mode de transmission

- HSV1 se transmet par contact direct avec un sujet excréant du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique. L'excrétion virale asymptomatique existe aussi dans la salive [52].

La quantité de virus excrétée est plus élevée dans les premières heures de formation des vésicules et décroît ensuite. Au décours d'une primo-infection orale, la durée de l'excrétion est en moyenne de 8 jours mais peut atteindre 20 jours [52].

Les pratiques sexuelles oro-génitales favorisent l'infection génitale à HSV1. Les sports de contact (lutte, rugby) sont des circonstances possibles de contamination [52].

- La transmission d'HSV-2 se fait par contact génital (et aussi par contact orogénital). C'est une maladie sexuellement transmissible. L'infectiosité des lésions est majeure, en particulier lors d'une primo-infection, mais l'excrétion virale asymptomatique est un facteur épidémiologique capital dans la transmission d'HSV-2 [51].

Selon des études prospectives sur des couples hétérosexuels, le taux annuel de transmission d'HSV-2 est de 10 % (transmission plus fréquente dans le sens homme-femme que dans le sens femme-homme). Par ailleurs, 70 % des contagions surviennent en période d'excrétion virale totalement asymptomatique [51].

-Le nouveau-né peut se contaminer de trois façons :

- **In utero**, par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo-infection avec virémie maternelle, ou plus rarement par voie transmembranaire [52] ;

- **A l'accouchement**, par contact direct avec les sécrétions cervico-vaginales maternelles infectées. C'est le cas le plus fréquent. Ce risque augmente en cas de rupture prématurée des membranes de plus de 6 heures et en cas de monitoring fœtal par électrodes de scalp. C'est en cas de primo-infection maternelle dans le mois précédant l'accouchement que le risque de transmission au fœtus est très élevé [52].

Les autres possibilités sont une infection initiale génitale non primaire, une récurrence maternelle dans la semaine précédant l'accouchement, dans ce cas le risque de contamination fœtale est beaucoup plus faible [52].

- **Pendant la période postnatale**, la transmission virale peut se faire par la mère ou un autre membre de l'entourage excréteur de l'HSV à partir d'une atteinte oro-faciale ou génitale symptomatique ou non. Elle peut être nosocomiale, à partir d'un membre de l'équipe soignante, d'un autre nouveau-né infecté de l'unité de soins néonataux ou indirectement par l'intermédiaire du matériel [52].

3. Facteurs favorisant l'infection à HSV2

3.1. Facteurs favorisant l'infection génitale à HSV-1

À côté des formes oro-faciales qui restent les plus fréquentes, on assiste ces dernières années à une augmentation significative des herpès génitaux liés à HSV1 particulièrement chez les femmes [52].

La primo-infection génitale à HSV1 survient à un âge plus jeune chez les femmes que chez les hommes. Elle est également plus précoce et plus symptomatique que l'infection à HSV2 [52].

Cette évolution épidémiologique augmente le risque de primo-infection génitale à HSV1 au cours de la grossesse et donc théoriquement celui d'infection néonatale à HSV1 [52].

Les facteurs de risque associés à l'infection génitale au VHS-1 sont :

- la race blanche ;
- les relations sexuelles oro-génitales ;
- l'orientation homosexuelle [53].

3.2. Facteurs favorisant l'infection à HSV-2

La contamination survient surtout dans les deux premières décennies de la vie sexuelle [53,54].

Les facteurs de risque d'infection à HSV2 sont :

- Le sexe féminin ;
- La précocité du premier rapport sexuel ;
- Le nombre de partenaires sexuels ;
- Le nombre d'années d'activité sexuelle ;
- L'orientation homosexuelle ;
- La race noire ;
- Les antécédents de maladies sexuellement transmissibles;
- L'infection à VIH (une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour herpès génital) ;
- Les antécédents de lésion génitale ;
- Le vieillissement ;
- Un faible statut socioéconomique ainsi qu'un faible niveau d'éducation [53,54].

L'impact de l'herpès génital est majeur sur la vie affective, sexuelle et sociale des sujets atteints [53,54].

4. Aspect épidémiologique

La séro-prévalence des anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2 varie en fonction de l'âge, de la race, de l'origine géographique [55].

Les infections primaires à HSV1 surviennent plus tôt et sont plus fréquentes chez les enfants des pays en voie de développement ou dans les classes socio-économiques inférieures des pays développés, ce qui peut être lié à la fréquence des contacts directs entre les personnes [55].

Les infections primaires à HSV2 apparaissent avec l'activité sexuelle. Les AC sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme, et plus fréquents dans les populations exposées (nombreux partenaires, prostitution) [55].

4.1. Répartition géographique à l'échelle internationale

En 2016, environ 3,7 milliards de personnes de moins de 50 ans, soit 67% de la population mondiale, étaient infectées par le HSV-1 (oral ou génital). La prévalence estimée de l'infection était la plus élevée en **Afrique** (88%) [62].

L'herpès génital causé par le HSV-2 est un problème mondial, et on estime que 491 millions (13%) de personnes âgées de 15 à 49 ans dans le monde vivaient avec l'infection en 2016 [61].

En 2016, on estimait que 313 millions de femmes et 178 millions d'hommes vivaient avec l'infection. En effet, la transmission sexuelle du HSV est plus efficace des hommes aux femmes que des femmes aux hommes [61].

La prévalence de l'infection à HSV-2 était estimée la plus élevée en **Afrique** (44% chez les femmes et 25% chez les hommes) [61].

La séroprévalence du HSV-2 en **Afrique subsaharienne** est parmi les plus élevées au monde, atteignant parfois 80% chez les femmes et les hommes de 35 ans [63].

- **Au Nigeria**, Les séroprévalences moyennes regroupées du HSV-1 et du HSV-2 étaient respectivement de 74,0% (37,4 à 99,4%) et de 63,4% (56,1 à 70,4%) [59].

- **Au Ghana** les prévalences des infections à HSV-1 et HSV-2 chez les femmes sont respectivement 99,2% et 78,4% respectivement [61].

En Europe selon une étude publiée en 2003 pour décrire la séro-épidémiologie des types 1 et 2 de HSV dans la population générale de huit pays européens entre 1989 et 2000 [56] :

- La séroprévalence de HSV-2 était de :
 - 23,9% en Bulgarie
 - 4,2% en Angleterre et au Pays de Galles ,
 - 13,9% en Allemagne,
 - 13,4%en Finlande
 - 11,1% en Belgique
 - 8,8% les Pays-Bas
 - 6,0% la République tchèque [56]
- La séroprévalence de HSV-1 était de :
 - 83,9% en Bulgarie
 - 80,6% en République tchèque
 - 52,4% en Finlande
 - 56,7% dans les Pays-Bas
 - 67,4% en Belgique [56]

En France, une étude Herpimax publiée en 2002 portait sur un échantillon de 4 412 personnes (femme : 66,5%, homme : 33,5%) collecté en 1996 dans le cadre du programme SU.VI.MAX. Cette étude a révélé une séroprévalence moyenne dans la population de 67% pour le HSV-1 et de 17,2% pour le HSV-2(tableauII) [57, 58].

Tableau II: Séroprévalence de HSV selon l'âge et le sexe dans l'étude Herpimax [58]

Table 1 HSV-1 and HSV-2 seroprevalence in HERPIMAX by age group and sex (%)					
	35–40 years	40–45 years	45–50 years	50–55 years	>55 years
HSV-1					
Male	–	–	64.5	64.6	70.9
Female	58.8*	59.2*	66.4*	68.5*	74.7*
HSV-2					
Male	–	–	12.5	14.2	15.0
Female	15.7	18.8	18.1	17.0	19.5
*p<0.01.					

En Suisse, les valeurs de séroprévalence sont respectivement de 19,3% pour HSV-2 (IC 95% : 17,6-21,1) et de 80% pour HSV-1 (IC 95% : 78,1-81,8) observées en 1992-1993 chez des adultes de 35 à 64 ans [34].

Aux États-Unis, une étude publiée en 2006 portait sur un échantillon de 11508 personnes collecté en 1999-2004 dans le cadre du programme NHANES du National Center for Health Statistics. Cette étude a révélé une séroprévalence moyenne dans la population de 57,7 %pour le HSV-1 et de 17,0 % pour le HSV-2. En mars2010, les Centers for National Disease ont indiqué que la prévalence du HSV-2 restait élevée (16,2 %) plus particulièrement chez les Afro-Américains (39,2 % de prévalence) et les femmes noires (48,0 % de prévalence) [57].

Au **Canada**, selon une étude faite à Ontario la séroprévalence globale normalisée selon l'âge et le sexe du HSV-1 et du HSV-2 était de 51,1% (IC à 95%, 50,1 à 52,1) et 9,1% (IC à 95%, 8,6 à 9,7), respectivement [64].

Les taux de séroprévalence normalisés selon l'âge du VHS-1 étaient de 48,1% pour les hommes, de 63,0% pour les femmes sans soins prénataux et de 66,8% pour les femmes en soins prénataux [64].

Les séroprévalences de HSV-2 normalisées selon l'âge étaient de 8,6% pour les hommes, 10,5% pour les femmes non sous soins prénataux et 11,9% pour les femmes en soins prénataux [64].

En Australie, une étude publiée en 2006 portait sur un échantillon de 4000 personnes collecté en 1999-2000 dans le cadre du programme AusDiab. Cette étude a révélé une séroprévalence moyenne dans la population de 75,7 % pour le HSV-1 et de 12,1 % pour le HSV-2 [57].

En Asie, la prévalence du HSV-1 parmi les participants aux cliniques MST d'Osaka, au Japon, était de 73%, et la séroprévalence du HSV2 parmi les participants aux cliniques de MST de Dhaka, au Bangladesh était de 63%, et celle des participants aux cliniques de MST au Japon était de 23% [63].

En Iran les prévalences totales (intervalles de confiance à 95%) des infections à HSV1, HSV2 ont été estimées à respectivement 42,04% (20,9-63,1) et 6,5% (4,7-8,2) [60].

4.2. Répartition géographique à l'échelle nationale

Selon la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, on n'a pas de données sur la répartition géographique de HSV à l'échelle nationale.

La prévalence de HSV-1 selon l'âge est [figure 21] :

- ✓ 55,2 % chez les enfants âgés moins de 1 an
- ✓ 80,5% chez les enfants âgés moins de 5ans
- ✓ 86,4% chez les enfants âgés moins de 10 ans
- ✓ 92,2% chez les adolescents âgés moins de 15 ans
- ✓ 92,1% chez les personnes âgées moins de 20ans
- ✓ 95% chez les personnes âgées moins de 30ans
- ✓ 98,8% chez les personnes âgées moins de 35ans
- ✓ 100% chez les personnes âgées moins de 40ans
- ✓ 100% chez les personnes âgées de plus de 40ans [65]

La prévalence de HSV-2 chez l'homme selon l'âge est [figure22] :

- ✓ 3,2% chez les adolescents moins de 15ans
- ✓ 7,3% chez les hommes âgés moins de 20ans
- ✓ 5,1% chez les hommes âgés moins de 25ans
- ✓ 8,3% chez les hommes âgés moins de 30ans
- ✓ 12,2% chez les hommes âgés moins de 35ans
- ✓ 19,5% chez les hommes âgés moins de 40ans
- ✓ 22,1% chez les hommes âgés plus de 40ans [65]

La prévalence de HSV-2 chez les femmes selon l'âge est [figure23] :

- ✓ 7,5% chez les adolescentes âgées moins de 15ans
- ✓ 10,1% chez les femmes âgées moins de 20ans
- ✓ 9,5% chez les femmes âgées moins de 25ans
- ✓ 18,5% chez les femmes âgées moins de 30ans
- ✓ 17% chez les femmes âgées moins de 35ans
- ✓ 21,6% chez les femmes âgées moins de 40ans
- ✓ 22,2% chez les femmes âgées plus de 40ans [65]

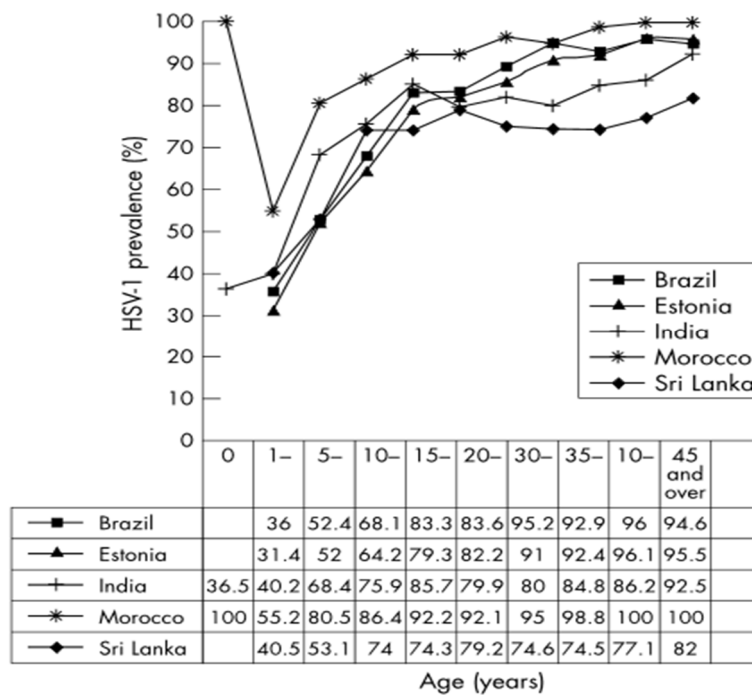


Figure 21 : Prévalence HSV-1 en pourcentage dans 5 pays dont le Maroc [65]

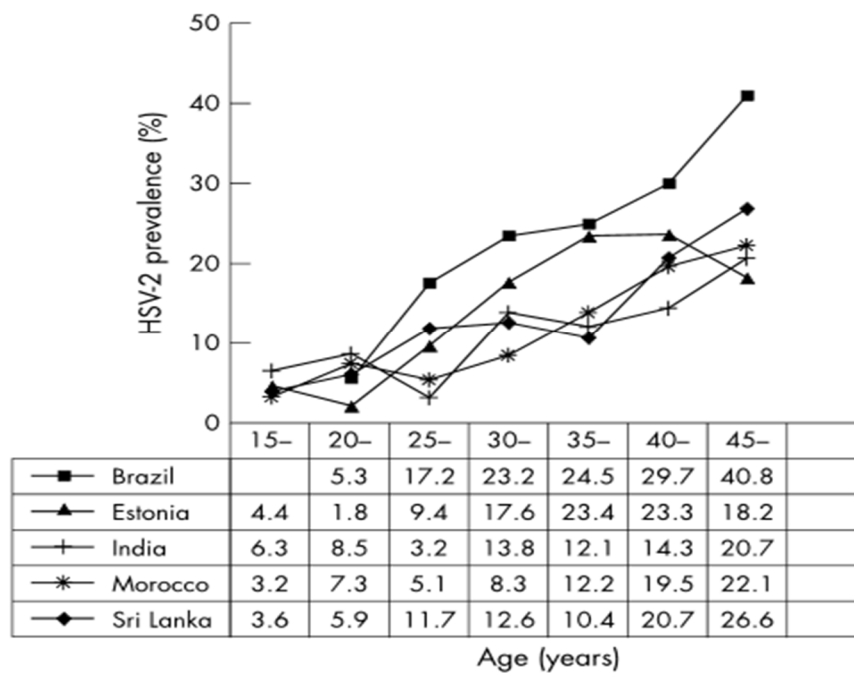


Figure 22 : Seroprévalence de HSV-2chez les hommes dans 5 pays dont le Maroc [65]

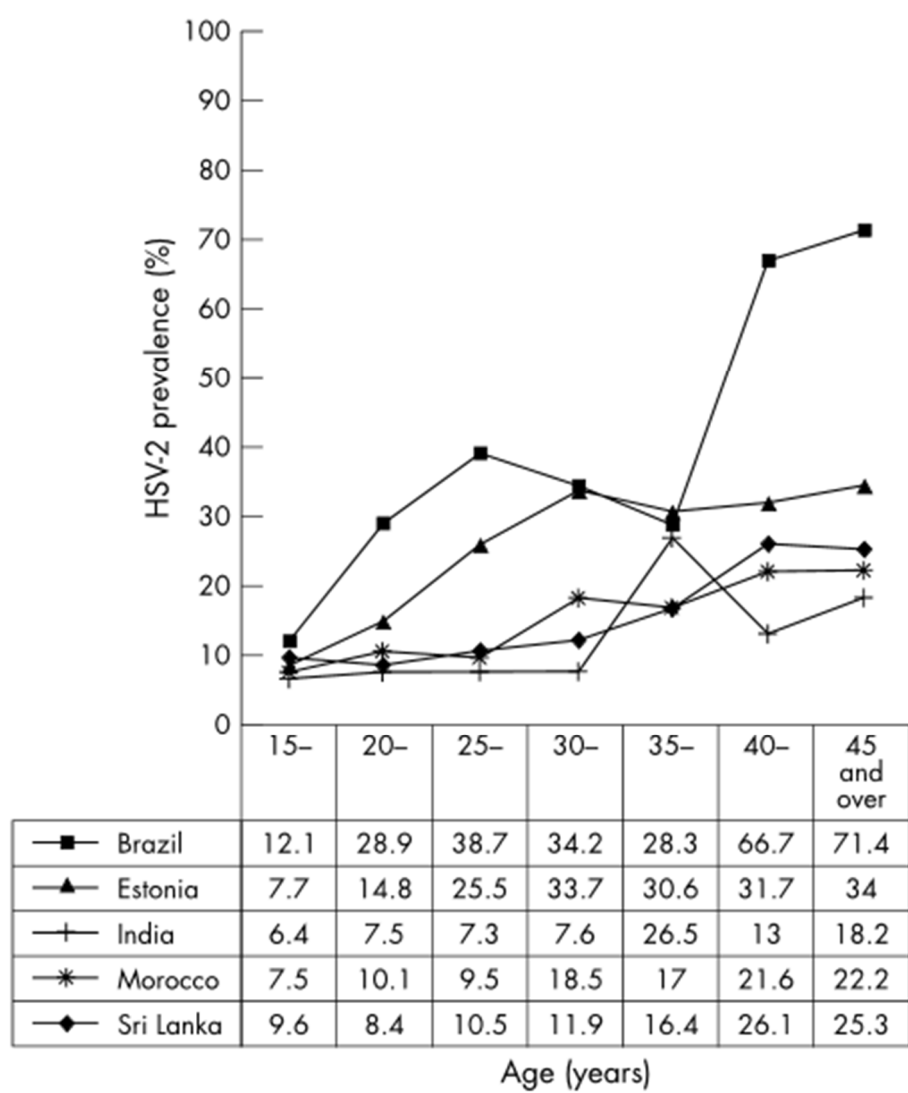


Figure 23 : Seroprévalence de HSV-2 chez les femmes dans 5 pays dont le Maroc [65]



V. Physiopathologie

L'HSV se transmet par contact direct muqueux ou cutanéomuqueux avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence clinique ou d'une excrétion virale asymptomatique. Elle est favorisée par des altérations du revêtement épithélial [54].

- La primo-infection est le premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique (20%des cas) ou asymptomatique (80%des cas), avec le virus HSV1 ou HSV2 [66].
- Réactivation: réplication virale active, symptomatique (20%des cas) ou asymptomatique (80%des cas), chez un patient préalablement infecté par le même type viral. Il existe deux formes:
 - ✓ Récurrence: Expression clinique d'une réactivation virale;
 - ✓ Excrétion virale asymptomatique: excrétion du virus en l'absence de tout signe clinique [66].
- L'infection initiale non primaire: Premier contact infectant (symptomatique ou asymptomatique) avec le virus HSV1 ou HSV2 chez un sujet déjà infecté par l'autre type viral [66].

L'histoire naturelle de l'infection herpétique est caractérisée par trois phases successives :

- ✓ la primo-infection ;
- ✓ la phase de latence ;
- ✓ les récurrences par réactivation virale [67].

1. Primo-infection

Lors d'un premier contact avec HSV1 ou HSV2 (primo infection symptomatique ou asymptomatique), le virus infecte l'épithélium cutané ou muqueux (muqueuse buccale ou génitale) à la faveur d'une micro-abrasion (contact direct avec des sécrétions infectées ou avec une surface muqueuse), puis les ramifications cutanées des terminaisons nerveuses sensibles [39].

Les nucléocapsides virales sont acheminées par voie rétro-axonale rapide jusqu'au corps neuronal des ganglions sensitifs (ganglions trigéminals, sacrés) où se produit une multiplication virale dans certains neurones permissifs [39].

2. Phase de latence

La phase de latence commence environ 10 jours après le début de l'infection, et persiste à vie [51].

La latence virale s'établit dans le ganglion trigéminal pour l'herpès orolabial et le ganglion sacré pour l'herpès génital [51].

Cet état de latence est caractérisé par la persistance du génome viral dans certains neurones sous une forme non intégrée au génome cellulaire. Ainsi, le virus herpétique échappe à la réponse immune humorale et cellulaire de l'hôte infecté, mais aussi à l'action des substances antivirales qui agissent uniquement sur la réplication [39,68].

Cependant, au cours de cette phase, on met en évidence dans le noyau d'un petit nombre de neurones des LAT (Latency-Associated Transcripts), ceci montrant qu'au moins une fraction de l'ADN viral est exprimée [68].

Deux fonctions majeures des LAT semblent aujourd'hui clairement établies. D'une part, ils répriment l'expression des gènes viraux lytiques, d'autre part, ils favorisent la survie des neurones infectés [69].

3. Réactivation virale

Sous l'influence de divers facteurs, locaux ou systémiques, comme le stress, la fièvre, les infections intercurrentes, le soleil, les cycles menstruels, un traumatisme local et un état d'immunosuppression, l'état de latence peut être rompu et le virus vient par voie axonale rétrograde recoloniser le territoire cutanéomuqueux où avait eu lieu la primo-infection (figure 24) [68].

Les réactivations sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence (figure 25) [54].

Elles surviennent sous deux formes :

- La récurrence qui est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral. Elle se traduit par des lésions plus limitées (récurrences), mais volontiers récidivantes. La durée de l'excrétion virale est de 2 à 4 jours en cas de récurrence [54].

La fréquence des récurrences est plus élevée en cas d'herpès génital à HSV-2 qu'à HSV-1 [54].

- L'excrétion virale asymptomatique qui se définit comme la détection d'HSV-1 ou HSV-2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin [54].

L'excrétion virale asymptomatique est intermittente mais constitue également un mode de transmission démontré de l'herpès génital et de l'herpès néonatal [54].

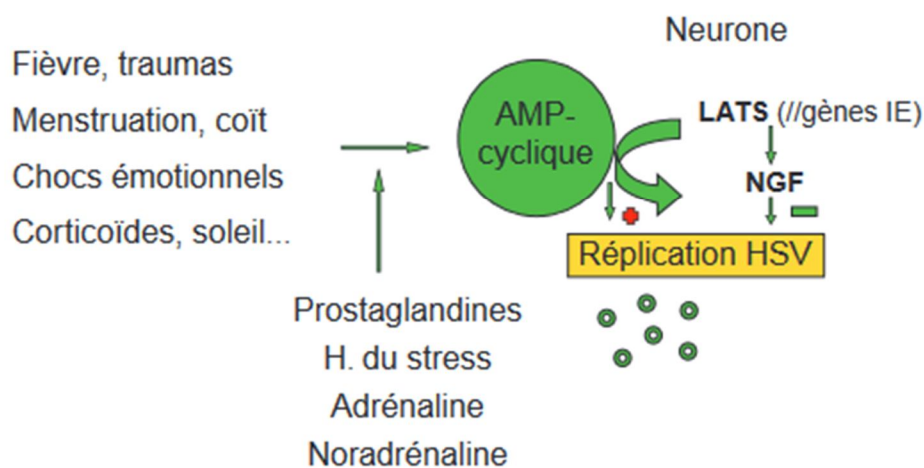


Figure 24 : Stimuli de récurrence de HSV [70]

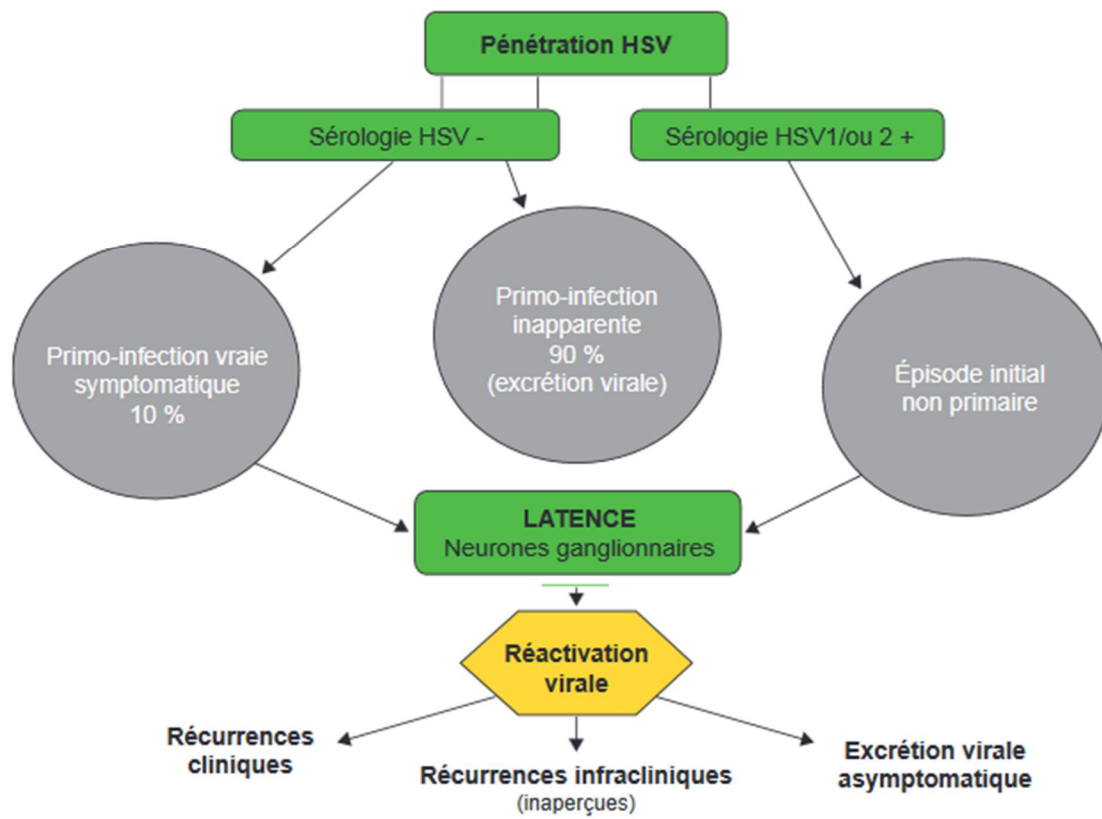


Figure 25 : Cycle évolutif de l'infection herpétique [70]

***Réponse immunitaire
à l'infection herpétique***

VI. Réponse immunitaire à l'infection herpétique

Les réponses immunes interviennent à tout moment de l'évolution de l'infection herpétique [68].

1. Immunité humorale

10 jours après la primo-infection herpétique, se produit une **réponse humorale** avec l'apparition d'anticorps de type IgM , puis d'anticorps de type IgG et IgA [39,68].

Les IgM disparaissent en 3 mois alors que les IgG persistent, n'empêchant cependant pas les récurrences et les réinfestations [68].

Les glycoprotéines d'enveloppe du virus sont les principaux antigènes induisant la réponse humorale. Ce sont les glycoprotéines G (gpG), gpG1 pour HSV-1 et gpG2 pour HSV-2, qui sont utilisées dans les tests sérologiques spécifiques pour différencier les deux types d'infection virale [68].

2. Immunité cellulaire

La réponse cellulaire impliquant les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T CD4 + et CD8 + et les cellules NK intervient surtout dans la sévérité de l'infection herpétique [68].

Celle-ci est souvent chronique, volontiers disséminée chez les sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire, comme ceux infectés par le VIH [68].



VII. Etude clinique

1. Manifestation cliniques de l'infection herpétique

1.1. Herpès oro-facial

Deux situations cliniques principales sont individualisées, la primo infection qui se manifeste par une gingivo-stomatite aiguë et la récurrence qui réalise le plus souvent un herpès labial [39].

1.1.1. Primo-infection

Dans environ 90 % des cas, la primo-infection reste asymptomatique. Les 10 % restants se manifestent par une **gingivo-stomatite herpétique aiguë** due à HSV1 dans la très grande majorité des cas [71,39].

Elle a habituellement lieu durant les premières années de la vie (entre 6 mois et 3 ans), après que les immunoglobulines spécifiques anti-HSV de la mère soient dégradées, et elle est particulièrement intense chez les atopiques [68,71].

Après une incubation de 3 à 6 jours, précédée d'algies, de dysphagie, d'hypersialorrhée, elle apparaît dans un contexte de malaise général avec température dépassant souvent 39 °C [71].

L'examen, difficile chez le petit enfant en raison des douleurs, montre sur les gencives tuméfiées et saignantes et sur la muqueuse buccale des érosions grisâtres, serties d'un liséré rouge, coalescentes en ulcérations polycycliques, couvertes d'un enduit diphtéroïde. Quelques vésicules groupées en bouquet ou déjà croûteuses sont visibles sur les lèvres ou le menton [68].

La progression des lésions de l'arrière de la cavité orale vers l'avant est typique [68].

L'haleine est fétide et l'alimentation impossible.

Quasi toujours, il existe des adénopathies cervicales et/ou sous-mandibulaires sensibles [68].

Malgré ces caractères impressionnants, l'évolution est favorable en 10 à 21 jours [68].

Le diagnostic différentiel est parfois difficile avec :

- Un syndrome de Stevens-Johnson : atteinte de plusieurs muqueuses et signes cutanés associés
- Une aphthose : absence de signes généraux, de fièvre, d'adénopathies
- une stomatite candidosique, ou à Virus coxsackie (herpangine) [68,66].

La gingivostomatite chez le patient adulte est encore plus rare mais présente le même décours que chez l'enfant :

- Elle est habituellement plus sévère
- Une dissémination cutanée vers la région de la barbe n'est pas rare
- Une kératoconjonctivite peut également se manifester, par auto-inoculation [71].



Figure 26 : Gingivostomatite herpétique aigue chez un enfant [72]

1.1.2. Récurrence

Les récurrences sont dues à une réactivation herpétique faisant suite à la reprise du cycle transcriptionnel viral dans les neurones. [39]

Des facteurs déclenchant la réactivation interviennent volontiers [68,66]:

- ❖ Infections intercurrentes :
 - Fongique
 - Bactérienne
 - Virale fébrile
- ❖ Facteurs physiques :
 - Rayons UV
 - Froid
 - Traumatisme local
- ❖ Physiologiques :
 - Cycle menstruel (herpès cataménial)
 - Rapports sexuels (herpès génital)
- ❖ Systémiques :
 - Immunodépression
 - Stress
 - Asthénie
- ❖ Iatrogènes :
 - Immunosuppresseurs
 - Chirurgie ou LASER dans le territoire
 - Morphine intrathécale

La forme la plus fréquente est l'**herpès labial** (figure 27). Elle est précédée de quelques heures à quelques jours par des prodromes dans 85% des cas qui se manifestent par une sensation de brûlure ou de cuisson, un prurit, des picotements, et des paresthésies au site habituel des récurrences, à savoir la jonction de la peau et de la muqueuse buccale, sur le bord des lèvres . [73, 39, 71,37]

L'éruption se manifeste par une macule rouge plus au moins œdémateuse, siégeant avec prédilection sur le bord externe d'une lèvre. Ensuite cette macule se couvre en 12 à 24h de vésicules en tête d'épingle disposées en bouquet, à contenu initialement clair puis trouble, pouvant confluer pour former une phlyctène à contour polycyclique, puis se rompent laissant place à une ulcération qui se couvre de croûtes jaunâtres ou noirâtres. [39, 74,54]

Les signes d'accompagnement sont absents, ou minimes sous forme de fébricule et une petite adénopathie. [71]

La guérison est spontanée et se fait en 1 à 2 semaines. [54] Les récurrences les plus étendues sont les plus longues et les plus douloureuses. Elles laissent parfois une macule érythémateuse qui disparaît progressivement. [39]

D'autres localisations sont possibles : cavité buccale (gencives, palais et face interne des lèvres), région nasale, joues, front et menton. [74,39]



Figure 27 : Herpès labial récurrent [75]

1.2. Herpès génital

L'herpès génital est, de toutes les maladies sexuellement transmises, la plus prévalente. Par sa capacité à causer une symptomatologie pénible et récidivante et à perturber les relations intimes de l'individu, cette infection pèse d'un poids psychosocial souvent sous-évalué [76].

1.2.1. Primo-infection

Elle est symptomatique dans 20 à 60 % des cas et correspond dans 70 à 90% à une infection HSV-2 [51,77].Cependant la proportion d'infections par HSV-1 augmente, surtout chez les adolescents, les femmes et les homosexuels, du fait de la pratique des rapports orogénitaux [68, 71]

Les premières manifestations apparaissent après une incubation de 2 à 20 jours (6 jours en moyenne) et les symptômes sont violents, surtout chez la femme [77,68].

La primo-infection chez la femme (figure 29) est souvent précédée de prodromes : douleurs, prurit, paresthésies, brûlures, dysurie, écoulement vaginal ou urétral [51].

La forme typique réalise chez la femme une **vulvovaginite vésiculo-ulcéreuse avec œdème vulvaire**, entraînant une gêne considérable, touchant la face interne des grandes et petites lèvres, et pouvant gagner la face interne des cuisses et du périnée. [39,51]

Les vésicules vite érodées laissent des ulcérations de quelques millimètres de diamètre entourées d'un halo inflammatoire et dont le fond est recouvert d'un enduit blanchâtre, pouvant former **des ulcérations extensives**, parfois à contour polycyclique [39].

Elles sont accompagnées d'adénopathies inguinales douloureuses bilatérales [39].

Les signes généraux sont parfois présents avec fièvre, altération de l'état général, myalgies, et parfois même des signes méningés (méningite lymphocytaire aigue spontanément résolutive). [39]

Elle touche souvent plusieurs sites: atteinte vaginale, cervicite parfois asymptomatique ou érosive, endométrite, urétrite avec dysurie [51]

Chez l'homme, la primo-infection herpétique est moins intense et souvent confondue avec un herpès récurrent [71]. C'est un bouquet vésiculo-pustuleux sur fond érythémateux, qui évolue rapidement vers des érosions polycycliques balano-préputiales, avec adénopathies ou vésiculo-pustules érosives sur le fourreau de la verge (figure 30) [39].

La survenue d'une prostatite ou d'une infection des glandes séminales est possible [39].

Chez les deux sexes, une localisation anale ou anorectale (figure 31) peut se traduire par une anorectite inflammatoire et ulcérée, isolée ou associée à l'atteinte génitale, en particulier chez l'homosexuel masculin [39,78].

L'évolution de la primo-infection herpétique se fait vers la guérison spontanée, avec disparition des lésions locales et des signes fonctionnels en dix à quinze jours. Une excrétion virale asymptomatique sur les muqueuses génitales peut persister jusqu'à 20 jours après l'épisode initial, parfois même jusqu'à 3 mois [39,79].



Figure 28 : Vulvovaginite aigüe au cours d'une primo-infection herpétique : Érosions confluentes de la muqueuse vulvaire. [80]



Figure 29 : Primo-infection herpétique chez l'homme [81]



Figure 30 : Localisation anale d'une primo-infection herpétique [82]

1.2.2. Récurrences

L'intensité, ainsi que la fréquence des récurrences, varient de façon importante, d'un malade à l'autre et, chez un même individu, d'une période à l'autre [78].

Les hommes récidiveraient cliniquement plus volontiers que les femmes, et l'herpès génital à HSV-2 récidiverait plus fréquemment que celui à HSV-1 [78].

L'excrétion virale asymptomatique est très fréquente et existe même en l'absence d'antécédents d'herpès génital connu. L'herpès est donc contagieux même en dehors des récurrences cliniquement visibles [68].

Son impact est majeur sur la qualité de vie au point de vue affectif, sexuel et social car c'est une infection sexuellement transmissible chronique et il n'existe pas de traitement permettant d'éradiquer l'herpès et d'empêcher les récurrences [68].

L'intervalle moyen entre la primo-infection et la première récurrence est de l'ordre 4 mois [78].

Les récurrences sont habituellement moins bruyantes que la primo-infection, avec les classiques prodromes (hypoesthésie ou dysesthésie locale, avec sensation de cuisson au site éruptif), rarement accompagnée de signes généraux modérés, céphalées, névralgies de la cuisse, de l'aîne, du périnée [77,39].

L'éruption typique est un bouquet de vésiculo-pustules sur fond érythémateux évoluant vers des érosions ou des ulcérations à contour polycyclique avec adénopathies. Le siège est fixe pour un même patient [39].

Mais cet aspect clinique caractéristique n'est décrit que dans deux tiers des cas. Les formes atypiques comme des simples lésions érythémateuses ou fissures préputiales, mais également l'existence d'excrétions virales asymptomatiques telles que la localisation urétrale augmentent le risque de transmission [77].

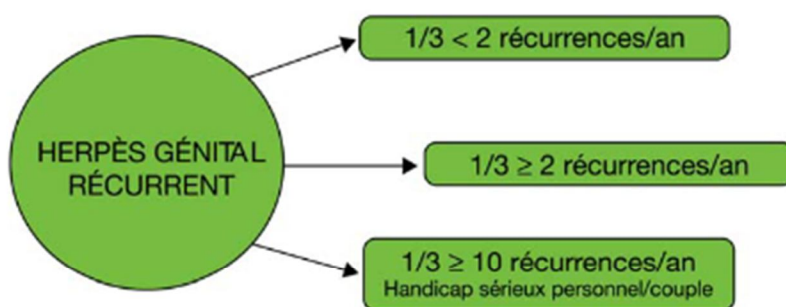
La durée des symptômes est de 5 jours, celle de l'excrétion virale est de 5 à 10 jours, et celle de la cicatrisation est de 7 à 10 jours [78].



Figure 31 : Herpès génital récurrent chez l'homme [83]



Figure 32 : Herpès génital récurrent chez la femme [84]



Prodromes
 Bouquet de vésicopustules, érosions, ulcérations
 polycycliques, adénopathies
 Peau génitale et périnéofessière
 Durée 8 à 10 jours
 Formes invalidantes

Figure 33 : Herpès génital récurrent [70]

1.3. Formes cutanées

1.3.1. Herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact (Herpès gladiatorum)

Il est causé par le HSV 1 et affecte le plus souvent les lutteurs et les joueurs de rugby, qui présentent un risque accru d'inoculation traumatique en cas de contact prolongé peau à peau [85].

Le virus est inoculé à la faveur de traumatismes, blessures et abrasion cutanés exposant au risque d'herpès cutané, ou de lésions érosives multiples au site de contact [39].

L'herpès gladiatorum peut s'accompagner de signes généraux parfois sévères (fièvre, altération de l'état général) [52,39].



Figure 34 : Herpès gladiatorum [86]

1.3.2. Herpès cutané localisé

Tous les sites cutanés peuvent être concernés par un herpès localisé, principalement les fesses, l'aire sus pubienne et les cuisses, pouvant correspondre à une primo-infection ou à une récurrence isolée [39,52].

Le panaris herpétique est une manifestation de l'HSV plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte du fait de l'auto-inoculation via des lésions buccales notamment lors d'une gingivostomatite [87]. À l'âge adulte, c'est parfois une contamination professionnelle (médecin, infirmière, dentiste) [68].

La présentation clinique peut être trompeuse avec des vésicules moins franches qu'au niveau labial ou rapidement confluent. Il peut être pris pour un panaris bactérien mais la mauvaise réponse au traitement et/ou le caractère récurrent doivent faire penser au diagnostic [87].

L'évolution est spontanément favorable en une dizaine de jours mais les lésions peuvent être très douloureuses [87].

L'atteinte digitale ne résume pas cependant l'herpès de la main, car les localisations sont pulpaire, péri-unguéales, latéro-digitales, mais aussi palmaires et au poignet (figure 35) [39].



Figure 35 : Herpès récurrent digital [88]

1.4. Herpès oculaire

L'herpès oculaire est une infection oculaire fréquente et récurrente .C'est la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays développés [89,39].

Parmi les deux types de virus herpès simplex, le type 1 est très largement prédominant dans les infections oculaires [92].

Les lésions herpétiques des primo-infections sont fréquemment des blépharites, des conjonctivites ou des kératites épithéliales. En revanche, les récurrences se manifestent plutôt par des kératites épithéliales ulcérautes et/ou stromales, des uvéites [90].

1.4.1. Primo-infection

La primo-infection s'accompagne de signes généraux à type de fièvre, d'asthénie, une adénopathie prétragienne [67,68]. Les signes oculaires sont limités dans la majorité des cas à une conjonctivite folliculaire pouvant s'associer à des vésicules du bord libre et des paupières [67].

Le caractère unilatéral et l'hypoesthésie cornéenne sont deux éléments cliniques fortement en faveur de l'origine herpétique de la kératite [67].

Dans la majorité des cas, la primo-infection survient entre 6 mois et 5 ans, l'immunité d'origine maternelle protégeant les nourrissons. Les cas d'infections primaires néonatales sont rares et souvent plus graves, avec des cas de chorioretinites sévères [67].

Dans deux tiers des primo-infections, une kératite superficielle apparaît. Elle est le plus souvent aspécifique : kératite ponctuée superficielle, microdendrites, ulcérations serpigneuses. Le plus souvent l'infection reste purement épithéliale, les mécanismes immunitaires n'étant pas encore enclenchés [67].

1.4.2. Récurrences

Des études ont montré que 50% environ des enfants atteints de kératite herpétique développent une atteinte récurrente dans l'année ou les deux années suivantes (tableau III) [90].

On distingue :

1) les kératites épithéliales :

- Kératites dendritiques (figure 36) : La kératite dendritique est la manifestation la plus caractéristique de l'atteinte herpétique cornéenne, avec ulcération caractéristique en feuille de fougère. Dans la majorité des cas, elle reste superficielle et guérit sans laisser de cicatrice cornéenne. Cependant, 25 % des sujets ayant présenté une kératite herpétique superficielle vont développer une kératite stromale virale ou immunitaire [91, 51,67]

- Kératite géographique : elle est secondaire à la confluence des ramifications dendritiques qui réalisent un aspect en carte de géographie. Elle peut survenir d'emblée, en particulier en cas d'un traitement initial par corticoïdes locaux, ou plus tardivement [67].

2) kératites stromales : résultent d'une infiltration du stroma cornéen par des cellules inflammatoires, des vaisseaux ou un infiltrat lipidique. Les opacités peuvent prendre toutes les formes (nummulaires, centrales ou périphériques) (figure 37). A noter les formes en « archipel » qui associent une ulcération limbique et un chapelet d'opacités à disposition centripète et nécrotique, avec un infiltrat blanc souvent accompagné d'un déficit épithélial [91].

Elles apparaissent le plus souvent après plusieurs poussées de kératites superficielles et sont rarement inaugurales. La gravité de ces lésions tient en l'altération de la transparence cornéenne parfois définitive qu'elles entraînent [67].

3) kératites endothéliales : qui peuvent être disciformes (figure 38) (atteintes centrales et généralement arrondies), linéaires ou diffuses. Le tableau associe un œdème cornéen avec des plis de descemet et des précipités rétrocornéens et leurs pronostic visuel est sévère [91].

4) Les kératites neutrophiques (figure 39) : stade ultime de la maladie, où la dénervation entraîne des troubles de la cicatrisation pouvant conduire à la perforation cornéenne [91].

Les kératites herpétiques s'accompagnent volontiers d'une hypoesthésie voire une anesthésie cornéenne [91].

Les uvéites antérieures herpétiques, isolées ou associées aux kératites, ont la particularité d'entraîner une atrophie de l'iris et d'être souvent responsables d'une hypertension oculaire, voire d'un glaucome uvéitique.

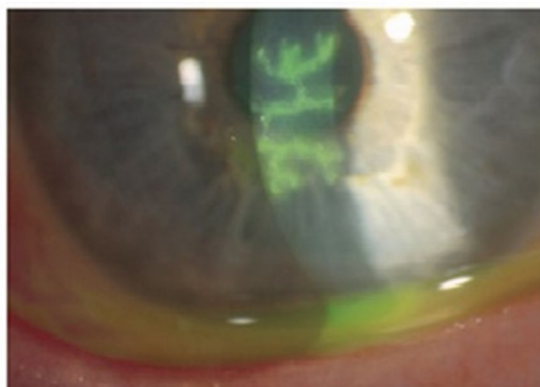
Elles sont rarement synéchiantes. Les précipités sont le plus souvent granulomateux mais peuvent prendre tous les aspects [91].

Tableau III: Classification des kératites [93]

Couche cornéenne	Nomenclature proposée	Autres termes utilisés
Épithélium	Kératite herpétique épithéliale	• Ulcère dendritique épithélial • Ulcère géographique épithélial
Stroma	Kératite herpétique stromale sans ulcération	• Kératite herpétique non nécrosante • Kératite interstitielle • Kératite stromale immune
	Kératite stromale avec ulcération	• Kératite nécrosante
Endothélium	Kératite herpétique endothéliale	• Kératite disciforme



a



b

Figure 36 : Kératite herpétique : a) ulcère dendritique b) ulcère dendritique après instillation de fluorescéine [94]

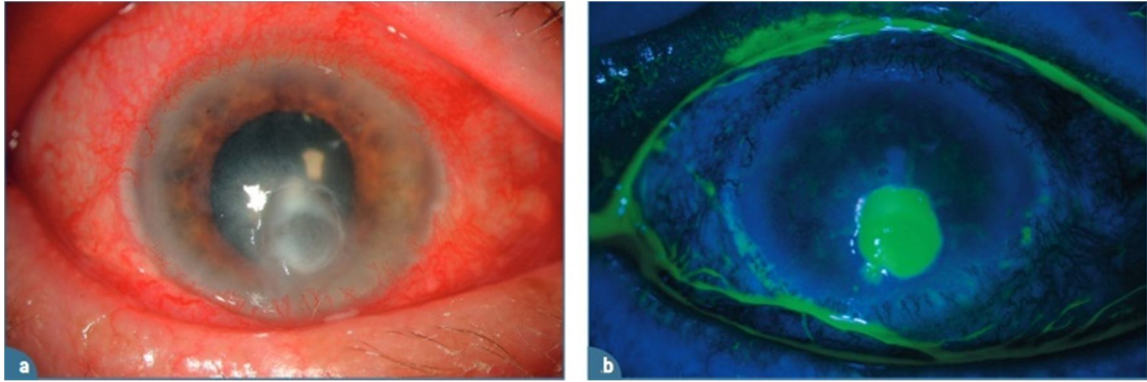


Figure 37 : Kératite stromale nécrosante à HSV-1: aspect d'ulcère épithélial associé à une infiltration blanchâtre du stroma cornéen (a), avec fluorescéine (b) [95]

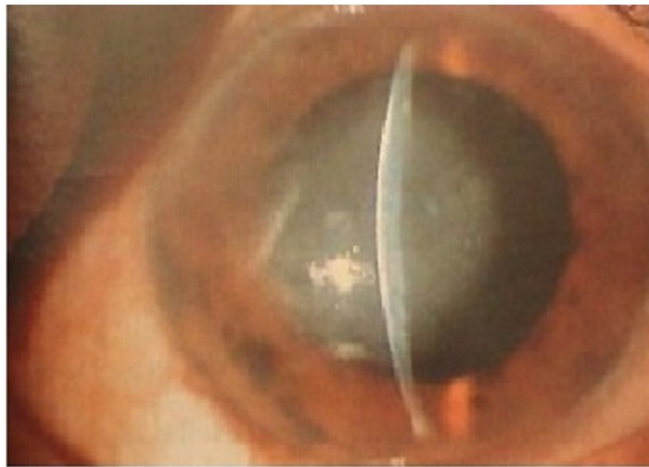


Figure 38 : Kératite disciforme [96]

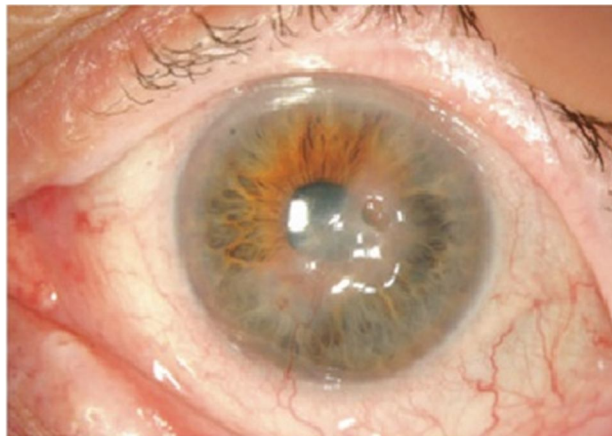


Figure 39 : Kératite neutrophique [97]

2. Cas particuliers

2.1. Particularités de l'infection herpétique chez la femme enceinte

Il n'existe pas d'étude comparant la symptomatologie clinique pendant et en dehors de la grossesse, mais la plupart des manifestations cliniques des primo-infections ou des récurrences herpétiques sont similaires chez la femme enceinte ou non [98,52]

L'interrogatoire n'est pas toujours suffisant pour connaître l'antécédent d'infection herpétique d'une patiente et de son conjoint [98].

L'hépatite herpétique, exceptionnelle, est une particularité de la grossesse. Elle est rare et potentiellement grave, et survient principalement lors d'une primo-infection herpétique du troisième trimestre de grossesse [52,98].

Le tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë fébrile anictérique, sans signe de pré-éclampsie. Les lésions cutanéomuqueuses sont inconstantes [52].

L'infection herpétique chez la femme enceinte comporte aussi un risque d'encéphalite. Devant tout tableau évocateur d'encéphalite fébrile, l'encéphalite herpétique doit être évoquée [54,98].

La grossesse n'influence pas l'histoire naturelle de l'herpès génital mais l'infection à herpès simplex virus peut avoir des effets négatifs sur la grossesse : avortements, prématurité et transmission au nouveau-né (herpès néonatal) [53].

Le diagnostic et le traitement sont urgents en raison de la gravité du pronostic maternel et fœtal [52]

2.2. Forme de l'atopique (surinfection cutanée herpétique)

Le syndrome de Kaposi-Juliusberg ou eczéma herpeticum, correspond à une surinfection virale à Herpès Simplex Virus (HSV), disséminée, d'une dermatose préexistante, habituellement une dermatite atopique [99]

Vu les caractéristiques structurales de l'épiderme atopique et les déficiences immunitaires cellulaires, l'HSV peut se disséminer très facilement et présenter des infections très sévères avec un risque sérieux d'infection systémique [71].

L'âge de prédilection est l'enfance et l'adolescence. L'infection débute habituellement à partir d'un herpès labial récidivant et dissémine par contact direct, par auto-inoculation et par progression d'une lésion à la suivante. Le plus souvent l'HSV-1 est l'agent responsable, mais de rares cas sont dus à l'HSV-2 [71].

La surinfection cutanée herpétique se manifeste par l'apparition de multiples lésions vésiculeuses ombiliquées sur l'eczéma préexistant. Les lésions peuvent être localisées, avec une distribution dermatomique, ou disséminées, dans un contexte d'altération plus ou moins grave de l'état général et de fièvre [100, 39,71].

L'éruption devient pustuleuse et croûteuse et ne devra pas être confondue avec une impétiginisation de l'eczéma. Des complications neurologiques graves (méningo-encéphalite), viscérales ou septicémiques sont possibles [39].

L'évolution est favorable sous traitement antiviral parentéral [54].



Figure 40 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg chez une fille de 8ans au niveau de la jambe [101]

2.3. Forme de l'immunodéprimé

Chez les personnes immunodéprimées pour greffe d'organe ou de moelle, par chimiothérapie cytotoxique ou au stade SIDA, L'herpès résulte presque toujours d'une réactivation d'une infection HSV latente [39, 51].

Les récurrences sont fréquentes, atypiques et prolongées, elles donnent des ulcérations torpides à fond nécrotique dont les bords présentent parfois des vésiculopustules. Ces lésions peuvent se généraliser et se compliquer d'atteintes viscérales [54].

Chez les personnes infectées par le VIH, une infection herpétique cutanée chronique (plus de 1 mois) (figure 41) ou viscérale (œsophagite herpétique, infection broncho-pulmonaire) fait entrer le patient au stade C de la classification Centers for Diseases Control (CDC), c'est-à-dire au stade SIDA. La région anogénitale est élective pour des ulcérations cutanéomuqueuses chroniques, mais les autres localisations (buccale, linguale, oculaire, cutanée) sont également concernées [39].



Figure 41 : Ulcérations herpétiques périnéales chroniques chez une patiente dans un contexte d'immunodépression secondaire à une leucémie lymphoïde chronique [102]



Diagnostic virologique

VIII. Diagnostic virologique

La clinique est très souvent suffisante pour assurer le diagnostic.

Néanmoins, la mise en évidence du virus est nécessaire dans certaines situations en fonction du terrain (femme enceinte, nouveau-né), de la sévérité du tableau clinique (méningo-encéphalite) ou de ses caractères atypiques : aphtoïdes, fissuraires, surinfectés, oedémateux, papulo-érosifs, chez l'immunodéprimé par exemple [54].

L'existence de prodromes douloureux précédant les lésions et le caractère récurrent au même endroit sont des arguments clés complémentaires pour le diagnostic [68].

Différentes techniques peuvent être mises en œuvre au laboratoire :

- diagnostic direct : recherche d'antigènes, culture, PCR, cytologie. La sensibilité est d'autant plus grande que le prélèvement est réalisé correctement sur des lésions récentes;
- diagnostic indirect par sérologie, qui a un intérêt très limité [54]

1. Prélèvement

La qualité du prélèvement pour détection du virus ou de ses composants (génome ou antigène) est primordiale [38].

Le prélèvement est réalisé par le praticien ou le biologiste au laboratoire. La technique du prélèvement et sa conservation conditionnent les résultats [52].

Il doit, dans tous les cas, être le plus précoce possible, et en cas de lésions vésiculeuses ou ulcéreuses porter sur des lésions fraîches, avant toute application d'antiseptique, avant le stade des croûtes [38].

Le toit des vésicules doit être percé, le liquide des vésicules récupéré à l'aide d'un écouvillon. Le plancher de la vésicule ou les ulcérations doivent être grattés de façon appuyée mais sans faire saigner à l'aide d'un autre écouvillon ou d'un vaccinostyle. Les écouvillons doivent être immédiatement plongés dans un milieu de transport, selon les indications du laboratoire, liquide ou solide, dont le but est d'éviter la dessiccation du prélèvement [52].

Le prélèvement doit être acheminé dans les meilleurs délais au laboratoire, entre 2 et 4 heures idéalement [52].

L'utilisation d'un milieu de transport permet éventuellement de conserver le prélèvement 1 jour à +4 °C au réfrigérateur avant l'envoi au laboratoire. Pour des études différées, la congélation à –80 °C préserve l'infectiosité du prélèvement [38].

En cas de prélèvement de LCR le recueil se fera dans un tube stérile qui sera apporté dans les plus brefs délais au laboratoire [103].

2. Diagnostique virologique direct

2.1. Culture cellulaire

La culture virale sur cellules permissives est encore actuellement considérée comme la méthode de référence. Toutefois, si la spécificité de cet examen est excellente (100%), sa sensibilité est inférieure à celle de la PCR [104].

En particulier cette sensibilité dépend des conditions de prélèvement et de transport, et est corrélée au contexte clinique. En effet, si la sensibilité est satisfaisante en cas de primo-infection (80%) et de lésions récentes (90%), elle est beaucoup moins performante pour confirmer une récurrence (25–50%) ou devant des lésions déjà sèches (25%) [104].

Enfin il est recommandé de ne pas avoir recours à la culture pour rechercher une excrétion virale asymptomatique en raison de sa mauvaise sensibilité [104].

Différents types de lignées cellulaires sont utilisés pour l'isolement de HSV, les plus utilisées sont les MRC-5 (cellules fibroblastiques embryonnaires humaines) et les cellules de rein de singe en lignée continue (VERO) [105, 41].

Un effet cytopathique (ECP) caractéristique est observé au microscope (cellules rondes et réfringentes en foyers en « grappes de raisin ») (figures 42 et 43), après inoculation du prélèvement sur une nappe de cellules permissives. Il apparaît en 1 à 4 jours. Le diagnostic de types 1 ou 2 est confirmé par immunofluorescence (IF) ou par réaction à l'immunopéroxydase (IP) avec des anticorps monoclonaux spécifiques [37].

Le résultat sera en général disponible en 24-72 heures (parfois en 4 à 7 jours pour les prélèvements contenant des titres faibles de virus infectieux). La différenciation HSV-1/HSV-2 est possible [104]

Avantages : seule technique permettant de montrer le caractère infectieux du virus, typage possible de l'HSV.

Inconvénients : réservée aux laboratoires équipés pour la culture cellulaire, délai des résultats, influence déterminante du transport et de la conservation [52].

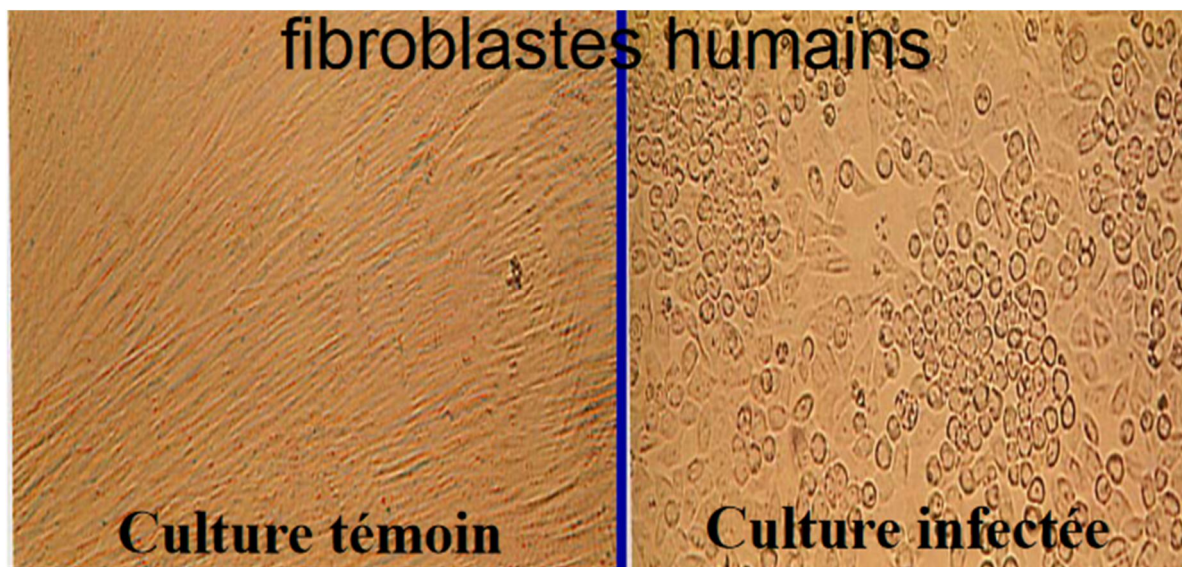


Figure 42 : Effet cytopathique de HSV (inoculation sur fibroblastes humains) [106]

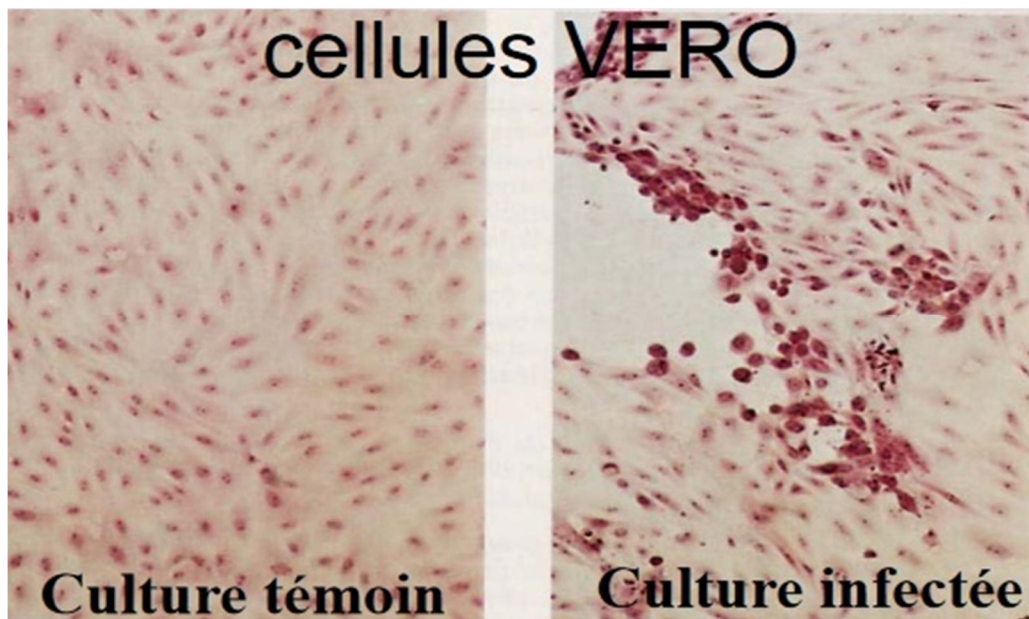


Figure 43 : Effet cytopathique de HSV (inoculation sur cellules VERO) [106]

2.2. Détection du génome par PCR

La PCR apparaît aujourd'hui comme une technique plus sensible, plus rapide et moins dépendante des conditions de transport que la culture. Elle permet également le génotypage HSV-1/HSV-2 [105].

La détection de l'ADN viral par PCR est toutefois un examen de plus en plus pratiqué, notamment la PCR en temps réel, qui a l'avantage de réduire le risque de faux positif par contamination du prélèvement par les produits amplifiés d'une réaction précédente et de quantifier les copies d'ADN viral. [38].

Cette technique est remarquablement sensible, par exemple 3 à 4 fois plus sensible que l'isolement par inoculation à des cellules en culture pour déceler une sécrétion génitale asymptomatique. Cependant, positive, elle ne signifie pas obligatoirement que le prélèvement contient du virus infectieux, la relation entre quantité d'ADN viral appréciée par PCR en temps réel et contagiosité n'ayant pas été établie [38].

Quoi qu'il en soit, appliquée au liquide céphalorachidien, la PCR est devenue l'examen de référence pour le diagnostic de l'encéphalite herpétique, et doit être privilégiée pour le diagnostic de l'herpès génital en cours de grossesse et de l'herpès néonatal [38, 104].

La PCR présente en effet de nombreux avantages : plus grande sensibilité, rapidité, simplicité de réalisation, et moindre dépendance aux conditions de transport et de stockage des prélèvements [107].

Par contre cette technique présente quelques inconvénients comme :

- le risque de contamination par les produits amplifiés pour les techniques de PCR «classiques» mais ces techniques ont aujourd'hui été largement remplacées par les techniques de PCR en temps réel avec amplification et détection simultanées de l'ADN dans un système clos, qui ne présentent plus cet inconvénient [107]
- la présence d'inhibiteur (faux négatifs) dans certains prélèvements [52]
- le coût élevé de l'examen en réactif et en équipement [52]

2.3. Recherche d'antigènes viraux

Les antigènes viraux peuvent être détectés par immunofluorescence direct sur frottis ou par réaction immunoenzymatique (ELISA) sur écouvillon [104,38, 107].

Ces techniques sont spécifiques (90%) mais manquent de sensibilité (40-80%). Elles permettent un diagnostic rapide (<4heures) satisfaisant en cas d'infection symptomatique et non pour la recherche d'une excrétion asymptomatique orale ou générale [104, 106].

De plus, ces techniques ne nécessitent pas un équipement spécifique et coûteux (contrairement à la culture ou à la PCR). La différenciation HSV-1/HSV-2 est possible [104].

2.3.1. Détection d'antigènes par immunofluorescence

Réalisée sur un frottis des cellules recueillies de la base de la vésicule herpétique ou sur le culot cellulaire obtenu après centrifugation du prélèvement déchargé dans le milieu de transport [108].

Après fixation avec l'acétone refroidie, les anticorps monoclonaux sont déposés sur le frottis [108].

Après incubation et lavage, les anticorps marqués à la fluorescéine permettent de révéler la réaction [108,109].

La lame est examinée à l'aide d'un microscope à ultraviolets, avec un test positif indiqué par la présence d'inclusions nucléaires fluorescentes [108,109]

C'est un test rapide (1 à 2 heures), sa sensibilité varie entre 70-90%. Un résultat non concluant peut être obtenu si seulement moins de 50 cellules intactes sont prélevées [52, 107,109].

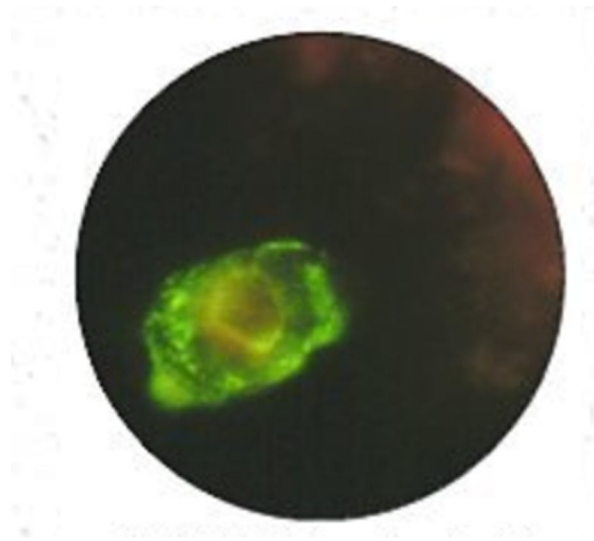


Figure 44 : Aspect de HSV détecté par immunofluorescence directe [110]

2.3.2. Détection d'antigènes par technique immuno-enzymatique ELISA

Au moyen d'anticorps immun fluorescents, le principe de la technique ELISA repose sur une immunocapture de l'antigène viral par des anticorps fixés sur une plaque de polystyrène [111].

En cas de présence de l'antigène dans le prélèvement, celui-ci va se fixer. Un deuxième anticorps marqué par une enzyme vient s'accrocher. Après lavage, lorsqu'on ajoute le substrat de l'enzyme, une réaction colorée se produit [111].

C'est une technique rapide (délai maximum de 5 heures), avec lecture automatique des densités optiques [52].

2.4. Cytodiagnostic de tzanck

Cette méthode a une faible sensibilité et ne permet pas la distinction entre les infections par HSV et par le virus varicelle-zona. Elle est de moins en moins utilisée en pratique courante [109,108].

Les lames préparées sont colorées avec un colorant de Wright-Giemsa puis examinées sous microscopie optique [109].

Un effet cytopathique est mis en évidence en cas d'infection à herpèsvirus: cellules de grande taille, ballonées, avec des inclusions intranucléaires, souvent avec la formation de cellules multinucléées [109].

Avantages : coût faible, simplicité, rapidité, permet d'éliminer rapidement des diagnostics différentiels (maladies bulleuses, etc.).

Inconvénients : elle ne permet pas de différencier les infections par herpès simplex et varicelle-zona [52].

3. Diagnostic virologique indirect : sérologies herpétiques

Il est particulièrement utile pour identifier les porteurs asymptomatiques. Jusqu'à présent, l'utilisation de ces tests s'est largement limitée aux études séro-épidémiologiques [109].

3.1. Tests sérologiques non spécifiques de type

Les tests sérologiques non spécifiques de type recherchent les anticorps anti-HSV (IgM ou IgG) sans différencier les anticorps anti-HSV-1 et HSV-2. Leur intérêt est donc restreint [105].

En revanche, elles conservent un intérêt pour le diagnostic de primo-infection (montrant une séroconversion entre le 1er et le 2ème prélèvement réalisé 15 jours après) [105,68]

À noter que les IgM ne permettent pas de distinguer une primo-infection d'une réactivation virale [105].

Au cours de la primo-infection herpétique, les anticorps anti-HSV non spécifiques de type apparaissent après le contact infectant dans un délai de 5 à 10 jours pour les IgM et de 1 à 2 semaines pour les IgG. Après la primo-infection, les IgM disparaissent en quelques semaines, alors que les IgG vont persister toute la vie [113].

Ces tests sanguins n'indiquent pas où se trouve l'infection, mais seulement qu'une personne est infectée par HSV. Ils ne sont donc pas demandés en routine, car sans intérêt diagnostique [112,68].

3.2. Tests sérologiques spécifiques

La sérologie herpétique spécifique de type par les techniques d'Elisa et de Western-Blot permet la détection d'anticorps dirigés contre des glycoprotéines de surface gG1 et Gg2 spécifiques d'HSV1 ou d'HSV2 respectivement [39,113].

Après une primo-infection à l'HSV, les IgG spécifiques se positivent en 2 semaines à 3 mois après la survenue des signes cliniques, et persistent à vie [104].

Ces techniques permettent la réalisation d'études séroépidémiologiques qui ont fait largement progresser les connaissances épidémiologiques de l'infection herpétique [39].

3.3. Interprétation des résultats de la sérologie

Séroconversion : L'existence d'une séroconversion, avec absence d'anticorps sur un prélèvement précoce (réalisé dès les premiers symptômes) et présence d'anticorps sur un prélèvement tardif permet de porter le diagnostic de primo-infection ou primo-manifestation [113].

Séropositivité :

- La présence d'anticorps sur un premier prélèvement indique que le sujet a déjà été en contact avec le virus, sans qu'il soit possible de dater le moment de la contamination.
- La sérologie non spécifique de type ne permet pas de préciser le virus en cause et donc de faire la preuve d'un herpès génital.
- Avec la sérologie spécifique de type, une séropositivité à HSV-2 est un marqueur fiable d'un antécédent d'herpès génital car les herpès orofaciaux à HSV-2 sont exceptionnels. En revanche, une séropositivité à HSV-1 peut aussi bien témoigner d'un herpès génital que d'un herpès orofacial, compte tenu de la fréquence élevée de la contamination orofaciale par HSV-1 dans la population générale et de la prévalence croissante des herpès génitaux à HSV-1.
- Ainsi, pour HSV-1, seule la mise en évidence du virus au niveau du site permet de prouver la localisation génitale [105,113].

Séronégativité : L'absence d'anticorps élimine le diagnostic d'infection herpétique avec une très forte probabilité [113].

Sérodiscordance/séroconcordance : Lorsqu'un des partenaires d'un couple est séropositif et l'autre séronégatif pour une des espèces virales, le couple est considéré sérodiscordant. Des sujets ayant le même statut sérologique vis-à-vis des 2 types HSV sont séroconcordants [113].

4. Indications des examens biologiques

4.1. En dehors de la grossesse

La clinique est le plus souvent suffisante pour assurer le diagnostic. La mise en évidence du virus (culture, antigène) est cependant nécessaire dans certaines situations:

- forme atypique ou compliquée ;
- au moins une fois au cours de la vie chez la femme en âge de procréer
- nouveau-né ;
- méningo-encéphalite (valeur de la PCR) ;
- immunodéprimé [114].

4.2. Au cours de la grossesse

Il est impératif de prouver l'herpès génital par des examens virologiques directs, si une poussée herpétique survient :

- au terme de la grossesse si l'infection n'a jamais été démontrée par un examen virologique antérieur ;
- au cours du dernier mois de grossesse.

L'intérêt d'une sérologie systématique chez la femme enceinte et son conjoint, pour dépister les couples sérodiscordants (femme séronégative et homme séropositif) ne fait pas l'objet d'un consensus [114].

4.3. À l'entrée en travail

Devant des lésions suspectes d'herpès génital, il est indispensable d'obtenir un diagnostic virologique direct rapide par détection d'antigènes, qui sera confirmée par culture. Chez les femmes ayant des antécédents d'herpès génital avant ou pendant la grossesse, un prélèvement systématique pour culture au niveau de l'endocol est conseillé [114].

4.4. Chez le nouveau-né

Lorsqu'il y a des lésions chez la mère pendant le travail voire simplement en cas d'antécédent d'herpès chez la mère, des prélèvements oculaires et pharyngés sont réalisés pour la détection d'antigènes et/ou la culture, à 48 et 72 heures de vie. Des cultures négatives réalisées à la naissance ne permettent pas d'éliminer le diagnostic [114].

Tableau IV: Indications des différentes techniques de diagnostic des infections à HSV [38]

Prélèvements		Technique de détection directe du virus				
		Isolement en culture de cellules	PCR	Immuno-cyto-diagnostic	Elisa	Microscopie électronique
Herpès oral ou génital	Lésions	++	+	+	+	+
Kératoconjonctivite	Lésions	++	+	+	+	+
Uvéite, iridocyclite, nécrose rétinienne aiguë	Humeur aqueuse	+	++	0	0	0
Encéphalite aiguë postnatale	LCR	±	++	0	+	0
Herpès néonatal	Lésions	++	+	+	+	+
	Sécrétions pharyngées	++	+	0	0	0
	Larmes	++	+	0	0	0
	LCR	++	++	0	+	0
	Sang	+	+	0	0	0
	Urines	+	+	0	0	0
Excrétion asymptomatique	Salive	++	+	0	0	0
	Sécrétions génitales	++	+	0	0	0
Herpès cutanéomuqueux progressif	Lésions	++	+	+	+	+
Eczéma herpétisé	Lésions	++	+	+	+	+
Hépatite herpétique	Sang	++	+	0	0	0
	Urines	++	+	0	0	0
	Salive	++	+	0	0	0
	Sécrétions génitales	++	+	0	0	0

LCR : liquide céphalorachidien ; ++ examen primordial ; + examen utile ; ± examen souvent négatif ; 0 examen inutile.

4.5. Diagnostic de l'herpès oculaire

Le diagnostic ne nécessite pas toujours la réalisation d'un examen biologique, en particulier devant un tableau de kératite dendritique typique [67].

4.5.1. Recherche directe du virus herpétique

Le prélèvement doit se faire le plus précocement possible, avant tout traitement antiviral. Il doit être réalisé par grattage de l'épithélium cornéen, qui doit contenir un nombre suffisant de cellules [67].

L'étalement sur lame permet de mettre en évidence le virus par recherche de ses antigènes. La mise en évidence des antigènes viraux se fait par immunofluorescence directe. Elle peut également être effectuée sur les larmes ou l'humeur aqueuse.

La culture se fait sur des lignées cellulaires en culture qui sont examinées tous les jours et cependant 3 semaines [67].

4.5.2. Mise en évidence d'une synthèse locale d'anticorps

➤ Classiquement, la recherche d'anticorps se fait en présence d'une uvéite, mais ces anticorps sont également retrouvés en cas de kératite herpétique, en particulier en présence d'une néovascularisation cornéenne. La présence d'anticorps dans l'humeur aqueuse peut résulter d'une synthèse locale ou d'un passage d'anticorps d'origine sérique au travers de la barrière hématoaqueuse [67].

Deux coefficients sont donc employés afin de distinguer ces deux situations. Le coefficient C est le rapport entre la charge virale de l'humeur aqueuse et du sérum (la charge immunitaire étant le rapport entre la concentration d'anticorps spécifiques et les anticorps totaux). Un rapport C supérieur à 3 est le témoin d'une infection herpétique active. Le coefficient C' est le rapport entre le taux d'anticorps spécifiques de l'humeur aqueuse et du sérum [67].

4.5.3. Recherche d'ADN viral

- Elle se fait par PCR. Une positivité de ces tests ne témoigne pas toujours d'une réplication active, il peut s'agir de l'expression d'un virus herpétique quiescent [67].
- La PCR en temps réel est une technique qui permet de quantifier l'ADN viral amplifié. Elle permet d'évaluer la charge virale et sera donc utile pour suivre de façon objective l'évolution de la maladie [67].



Evolution et Complications

IX. Évolution et complications

1. Évolution

Les infections herpétiques se propagent rarement vers d'autres organes. Généralement, seuls les patients immunodéprimés, les femmes enceintes et les nouveau-nées peuvent présenter des complications plus graves [57,115].

L'herpès labial récidive périodiquement le plus souvent une à deux fois par an, mais jusqu'à une fois par mois chez certaines personnes. La fréquence des poussées diminue avec l'âge. Les complications sont rares et surviennent en cas de grattage intempestif (surinfection bactérienne) ou, le plus souvent, chez les personnes immunodéprimées [116].

Après la primo-infection, environ 20 % des personnes infectées par le virus de l'herpès génital ne présentent aucun symptôme. Chez les autres personnes, des poussées apparaissent, avec une fréquence très variable selon la personne : d'une à deux fois par an, jusqu'à plus de dix fois par an chez certains patients. Plusieurs années peuvent s'écouler entre deux poussées d'herpès génital. En général, le rythme des poussées d'herpès génital diminue avec les années [117].

Après la première manifestation herpétique oculaire, le risque de récurrence herpétique a été évalué à 10% à 1 an, 20% à 2 ans, 40% à 5 ans, et 60% à 20ans. Les complications sévères et la baisse visuelle secondaires à l'herpès oculaire sont liées à la durée d'évolution de la maladie et au nombre de récurrences [118].

2. Complications

2.1. Localisations viscérales

2.1.1. Méningo-encéphalite herpétique

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique [119].

Elle est due dans 90 à 95% des cas à HSV-1 chez l'adulte [120]

La méningo-encéphalite à HSV-2 se traduit le plus souvent par une méningite et est de meilleur pronostic que l'atteinte par HSV-1, qui se manifeste plus généralement par une encéphalite [121].

2.1.1.1. Encéphalite herpétique

Elle peut survenir sporadiquement chez un individu immunocompétent [122].

Elle entraîne le décès de 70% des patients en l'absence de traitement antiviral, mais laisse des séquelles neurologiques sévères chez la plupart des survivants [39].

Faisant suite plus souvent à une réactivation qu'à une primo-infection, Elle survient à tout âge avec un pic de fréquence vers 50 ans [39].

Il s'agit d'une encéphalite focale et nécrosante dont le tableau débute par de la fièvre ou des céphalées, puis des signes neurologiques en foyers temporaux ou temporo-frontaux unilatéraux : troubles psychiques, aphasie, hallucinations auditives et olfactives et crises convulsives évoluant rapidement vers un coma profond fébrile [39].

- La ponction lombaire permet d'obtenir un LCR lymphocytaire (rarement plus de 400éléments/mm³), mais parfois normocytaire. La protéinorachie n'est pas spécifique [123].

- La culture virale du LCR permet un diagnostic de certitude, mais le résultat en est trop tardif [123].

- L'amplification génique par PCR, dans le meilleur des cas en temps réel, à partir du LCR, est le meilleur examen biologique de certitude : 95 % de positivité dans la première semaine des symptômes. La sensibilité et la spécificité de cet examen sont aux environs de 95 %. La positivité de la PCR est précoce, dès les premiers signes cliniques. Il s'agit à l'heure actuelle de l'examen de référence pour le diagnostic des encéphalites herpétiques [123].

D'autres examens complémentaires peuvent aider au diagnostic :

- La TDM cérébral est souvent initialement normale, mais elle permet d'éliminer d'autres diagnostics (tumeur, abcès, thrombophlébite). Après quelques jours, elle permet de visualiser des lésions hypodenses, correspondant à l'œdème, ou hyperdenses, correspondant à la nécrose et à l'hémorragie. Ces images sont typiquement frontales et surtout temporales. Elles peuvent être uni ou bilatérales [123].

- L'IRM cérébrale est plus sensible que le scanner, elle permet de visualiser ces mêmes lésions plus précocement, dès 24 heures souvent. Les lésions sont visibles en T1 (hyposignal) et en T2 (hypersignal), traduisant l'œdème. Dans les zones hémorragiques, un hypersignal en T1 et T2 est constaté [119,123].

- L'électro-encéphalogramme est l'examen qui est le plus précocement perturbé, mais souvent plus difficile à obtenir en urgence. Les anomalies peuvent être peu spécifiques (ralentissement de l'activité électrique, variable dans le temps, puis permanent) ou beaucoup plus typiques (décharges périodiques d'ondes lentes). Dans un tiers des cas, il est possible d'observer des décharges épileptiques. Quoiqu'il en soit, cet examen ne peut à lui seul établir le diagnostic étiologique d'une encéphalite [123].

- Les sérologies sont de peu de secours : la séroconversion est trop tardive, la sécrétion intrathécale d'anticorps est inconstante au début [123].

- La sécrétion d'interféron dans le LCR n'est que l'indicateur d'une réplication virale locale [123, 41].

La précocité du traitement est fondamentale. Malgré cela, des séquelles neurologiques sont possibles, leur nature dépendant des zones nécrosées [123].

2.1.1.2. Méningite herpétique

La méningite herpétique se caractérise fréquemment par l'apparition brutale d'un syndrome méningé fébrile non spécifique associant céphalées, nausées, vomissements et photophobie. Parfois, la symptomatologie est plus frustre et ne se traduit que par des céphalées [124].

L'évolution est habituellement spontanément favorable en trois à 14 jours sans séquelle neurologique [124].

La méningite herpétique tire sa particularité de ses possibles récurrences. 20 à 25 % des patients ayant eu un premier épisode de méningite à HSV ont des symptômes récurrents séparés de périodes asymptomatiques de quelques mois à quelques années [124].

2.1.1.3. La forme néonatale

Le début survient entre 15 jours et 10 semaines après la naissance. Les signes cliniques d'appel sont souvent des convulsions. Elles sont isolées dans 50 % des cas et dans les autres cas s'inscrivent dans un contexte d'infection herpétique généralisée [123]:

- signes non spécifiques tels que refus de boire, vomissements, léthargie, fièvre, dyspnée, pétéchies, ictère, vésicules muqueuses et/ou cutanées (50 % des cas seulement) ;

- signes neurologiques tels que signes pyramidaux, convulsions itératives.

-La ponction lombaire est obligatoire :

- Le LCR est fait d'un liquide contenant environ 200 éléments blancs/mm³, avec hyperalbuminorachie.
- Le taux d'interféron dans le LCR est sans doute un argument important en faveur du diagnostic, lorsqu'il est élevé, mais cette anomalie n'est pas spécifique de l'herpès.
- La PCR dans le LCR a le même caractère informatif que chez l'adulte (positive dans 76 % des atteintes neurologiques) [123].

-La TDM et/ou l'IRM cérébrale donne également les mêmes renseignements que chez l'adulte (anomalies retrouvées dans 65 % des cas).

-Des anomalies sont constatées à l'EEG dans 85 % des cas, mais, comme souvent, cet examen est difficile à obtenir en urgence.

Le pronostic est grave : la mortalité va de 30 à 50 %, selon les études, les séquelles concernent de 20 à 40 % des survivants [123].

2.1.2. Œsophagite herpétique

L'œsophagite herpétique est une infection opportuniste. Elle apparaît généralement chez le patient immunodéprimé, notamment infecté par le VIH. Cependant, elle peut survenir exceptionnellement chez le sujet immunocompétent [125, 126].

Le tableau clinique d'une œsophagite herpétique n'est pas spécifique. Des prodromes faits de symptômes respiratoires hauts (toux, maux de gorge) et/ou de lésions herpétiques orolabiales concomitantes sont présents chez un malade sur cinq. Les signes les plus fréquents sont une odynophagie (60–76 %), une fièvre (45–52 %) et des brûlures rétro-sternales (46–50 %). D'autres symptômes ont été décrits, comme une dysphagie, des douleurs épigastriques, des vomissements, des myalgies, voire un amaigrissement [125].

Elle est confirmée par une fibroscopie œsophagienne qui montre des ulcérations pseudomembraneuses (figure 45) ou des lésions vésiculeuses qui seront biopsiées et prélevées pour confirmation virale [39].

Endoscopiquement, l'atteinte intéresse le plus souvent l'œsophage distal et/ou moyen, mais parfois l'œsophage tout entier [125].

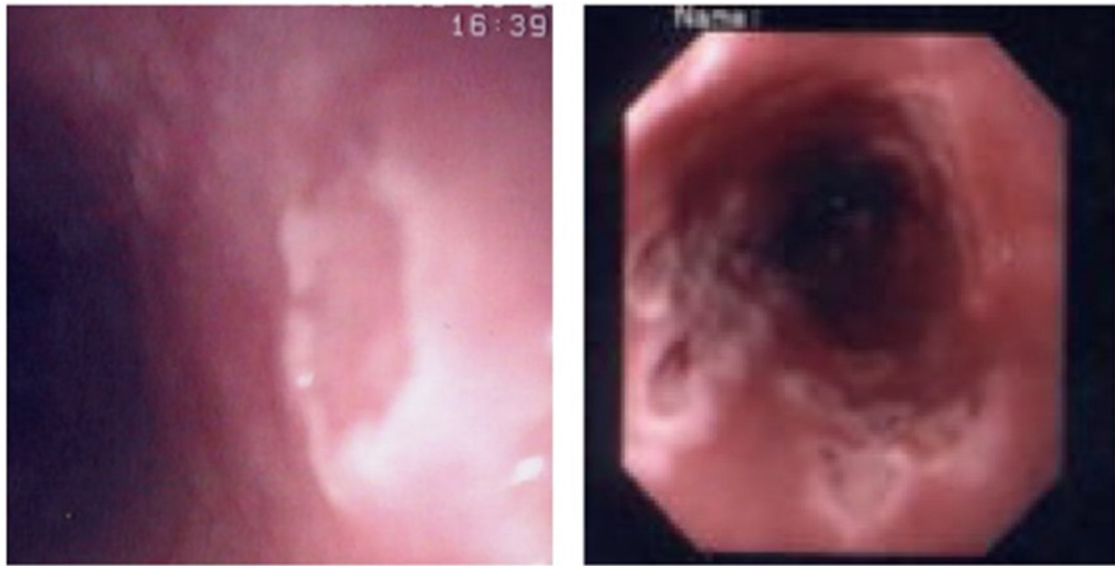


Figure 45 : Photographies prises au cours d’une fibroscopie œsogastroduodénale : ulcères à l’emporte-pièce [126]

2.1.3. Hépatite herpétique

Les hépatites herpétiques à HSV sont rares chez les patients immunocompétents. Le premier cas d’hépatite herpétique a été décrit en 1969 chez une femme enceinte. Les patients immunodéprimés, ainsi que les femmes enceintes au troisième trimestre sont les catégories de patients les plus exposées à cette pathologie [127].

Chez le sujet immunocompétent, il s’agit le plus souvent d’une primo-infection, à la différence du sujet immunodéprimé chez qui l’atteinte herpétique survient lors d’une réactivation [127].

Les deux types d’HSV peuvent induire indifféremment une hépatite sévère ou fulminante, bien que HSV-2 soit plus fréquemment en cause chez les adultes en raison de sa transmission sexuelle [128].

La présentation clinique des hépatites herpétiques est non spécifique au cours des premiers jours, avec fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, ce qui retarde le diagnostic et augmente la mortalité [127]

Les lésions cutanées ou muqueuses sont présentes dans 57 % à 70 % des cas selon les études: 27 % ont des lésions buccales, 31 % des lésions génitales et 4 % des lésions bipolaires [128].

Les anomalies biologiques fréquemment observées sont une leucopénie, une thrombopénie, une élévation très importante des transaminases et modérée de la bilirubinémie. L'association fièvre élevée, leucopénie et perturbation du bilan hépatique sans ictère doit faire évoquer le diagnostic d'hépatite herpétique chez les sujets à risque [127].

En cas de suspicion d'hépatite herpétique, le virus doit être recherché non seulement sur les lésions cutanées et muqueuses, mais également dans le sang et dans le foie. La biopsie hépatique doit être réalisée rapidement si possible, mais elle n'est pas toujours possible en raison de la CIVD. Cette dernière peut confirmer le diagnostic d'un côté par l'examen anatomopathologique et une immunohistochimie positive et de l'autre, par la mise en culture d'un fragment hépatique avec identification virale [127].

En pratique, la virémie herpétique, qui suffit à faire la preuve du diagnostic, est facilement et rapidement (moins de 24 heures) mise en évidence par PCR sur un simple prélèvement de sérum. Cependant, l'ADN d'HSV peut être détecté chez 20 % des sujets sains présentant un herpès labial [127].

L'évolution spontanée des insuffisances hépatiques aiguës secondaires aux virus herpétiques est défavorable dans la quasi-totalité des cas, avec un taux de mortalité qui varie entre 50% et 90%, selon la rapidité du diagnostic et la précocité du traitement antiviral [127].

2.1.4. Pneumopathie herpétique

L'atteinte pulmonaire est exceptionnelle chez le sujet immunocompétent. La plupart des patients présentant cette atteinte ont une immunosuppression médicamenteuse ou acquise, défaillance multiviscérale après chirurgie lourde, SDRA, brûlures étendues [129, 130].

La symptomatologie clinique de l'atteinte bronchopulmonaire herpétique n'est pas spécifique. Elle peut se manifester par une fièvre, une altération des échanges gazeux, des sécrétions trachéales purulentes [130]

Dans les jours précédant l'atteinte respiratoire il est fréquemment retrouvé une réactivation cutanéomuqueuse. Cette éruption associée à l'atteinte bronchopulmonaire doit faire évoquer ce diagnostic [129, 130].

Les manifestations radiologiques de l'atteinte broncho-pulmonaire herpétique sont non spécifiques, et associent des opacités alvéolo-interstitielles localisées ou diffuses, des atelectasies et plus rarement des épanchements pleuraux [130].

En cas de bronchopneumonie herpétique, la fibroscopie bronchique montre des lésions érythémateuses ou des ulcérations non spécifiques, cependant la fibroscopie est le plus souvent non contributive et la muqueuse est normale ou œdémateuse [130].

La culture virale est l'examen de référence pour authentifier la présence du virus dans les sécrétions pulmonaires distales, cependant si elle est plus spécifique, elle est moins sensible que la PCR [130].

La PCR reste l'examen le plus sensible pour détecter la présence du virus dans les sécrétions pulmonaires du patient. Elle peut être obtenue rapidement (24 heures) et procure des résultats ayant une sensibilité et une spécificité respectivement de 95 et 100 % [130, 129].

Pour le parenchyme pulmonaire, la biopsie pulmonaire chirurgicale l'examen de référence. En raison de la lourdeur de ce moyen diagnostic, l'existence d'un effet cytopathogène sur les cellules recueillies lors d'un prélèvement du compartiment alvéolaire (lavage broncho-alvéolaire par exemple) est une bonne alternative [130].

2.2. Herpès néonatal

C'est une autre forme rare et gravissime d'infection herpétique. Il résulte presque toujours d'une infection génitale maternelle [38].

Dans la majorité des cas, la transmission se fera pendant l'accouchement lors du passage dans la filière génitale dans 85% des cas, la transmission post-natale représente 10% des cas, et les infections in utero représentent moins de 5 % des cas [131, 132].

Trois formes cliniques d'herpès néonatal sont décrites :

- atteinte cutanéomuqueuse et/ou oculaire : elle représente 45% des cas d'herpès néonatal. L'atteinte est localisée au niveau cutanéomuqueux (lésions vésiculeuses) et/ou oculaire (kératoconjonctivite). Cette forme est de bon pronostic si le traitement par aciclovir est mis en place précocement. En l'absence de traitement, le risque est l'évolution vers les autres formes.

- Atteinte du système nerveux central (30% des cas).
- Atteinte disséminée (25% des cas). Les principaux organes atteints sont le foie et les poumons. Une coagulation intravasculaire disséminée peut être associée et constitue un facteur de mauvais pronostic. L'atteinte du système nerveux central n'est pas systématique en cas de forme disséminée [131].

La mortalité en cas d'herpès néonatal est élevée et dépend de la forme clinique (mortalité avec traitement : forme cutanéomuqueuse 0%, atteinte système nerveux central 6%, atteinte disséminée 31%) [131].

La morbidité est principalement neurologique (retard psychomoteur associé à une microencéphalie, hydrocéphalie, spasticité, déficience visuelle, des troubles d'apprentissage marqués) et dépend de la forme clinique [131, 133].

Un diagnostic précoce et un traitement immédiat sont essentiels pour accroître les possibilités de survie et limiter les incapacités [133].

2.3. Erythème polymorphe

L'érythème polymorphe est une pathologie ubiquitaire à médiation immunitaire qui se caractérise par une atteinte bulleuse cutanéomuqueuse aiguë [134].

L'herpès récurrent est la cause la plus fréquente d'érythème polymorphe, il est responsable de plus de 50 % des cas [39, 134].

La manifestation de l'érythème polymorphe se fait en moyenne 7 à 10 jours après la récurrence herpétique [134].

L'éruption est constituée de maculopapules rouge foncé de 2 à 3 cm de diamètre, prenant un aspect en « cocarde », caractéristiques des sites cutanés (poignets, mains, cou, genoux), pouvant s'accompagner d'une atteinte muqueuse à type d'ulcérations conjonctivales, orales, anales ou génitales [39].

Ces ulcérations muqueuses sont très douloureuses, en particulier dans la bouche et sur les lèvres. L'éruption dure 1 à 4 semaines et l'évolution à long terme, par poussées successives, rarement subintrantes, souvent fébriles car la récurrence est possible à chaque récurrence herpétique, justifie une prophylaxie virale au long cours [39].

Le nombre de poussées d'EP est très variable d'un sujet à l'autre (de 1 à plus de 10 par an) et chez une même personne, la survenue d'un EP n'est pas constante après une recrudescence herpétique [39].

La PCR sur biopsie objective de l'ADN d'HSV dans les lésions cutanées d'EP qui peut être considérée comme la conséquence d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire dirigée contre l'ADN polymérase virale contenu dans les Kératinocytes [39].



Figure 46 : Érythème polymorphe au niveau de la main [135]



Figure 47 : Ulcères et croûtes hémorragiques sur la lèvre inférieure lors d'une poussée d'érythème polymorphe [136]



X. Traitement

Jusqu'à ce jour aucun traitement causal n'existe de l'infection herpétique. Que l'on traite la primo-infection ou non, aucune différence n'est observée dans la sévérité et la fréquence des récurrences éventuelles [71].

Actuellement, les traitements antiviraux ne fonctionnent que lorsque le virus se réplique, aucun agent n'agit sur le virus latent [71].

Pour être le plus efficace, le traitement antiviral doit idéalement être instauré le plus vite possible, dès la reconnaissance des symptômes d'appel [71].

1. Traitement antiviral

1.1. Aciclovir

L'aciclovir (ACV) est l'antiviral de choix. C'est un analogue acyclique de la guanosine (analogue nucléosidique) qui après une première phosphorylation par une thymidine kinase virale (TK) va inhiber sous forme de triphosphorylée l'ADN-polymérase virale.

Il agit comme un terminateur de chaîne et a une haute spécificité [137].

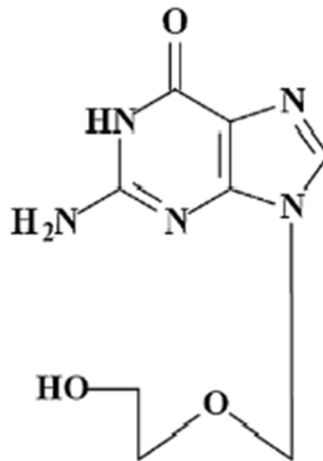


Figure 48 : Structure chimique de l'aciclovir [138]

1.1.1. Mécanisme d'action

L'aciclovir est un nucléoside acyclique qui est préférentiellement phosphorylé dans les cellules infectées par le HSV par la thymidine kinase codée par le virus en aciclovir monophosphate [139].

Les kinases cellulaires phosphorylent ensuite le monophosphate d'aciclovir en bi puis en triphosphate, qui est incorporé dans l'ADN-HSV naissant où il agit comme terminateur de chaîne. L'aciclovir inactive alors de façon compétitive l'ADN polymérase du HSV [139, 37].

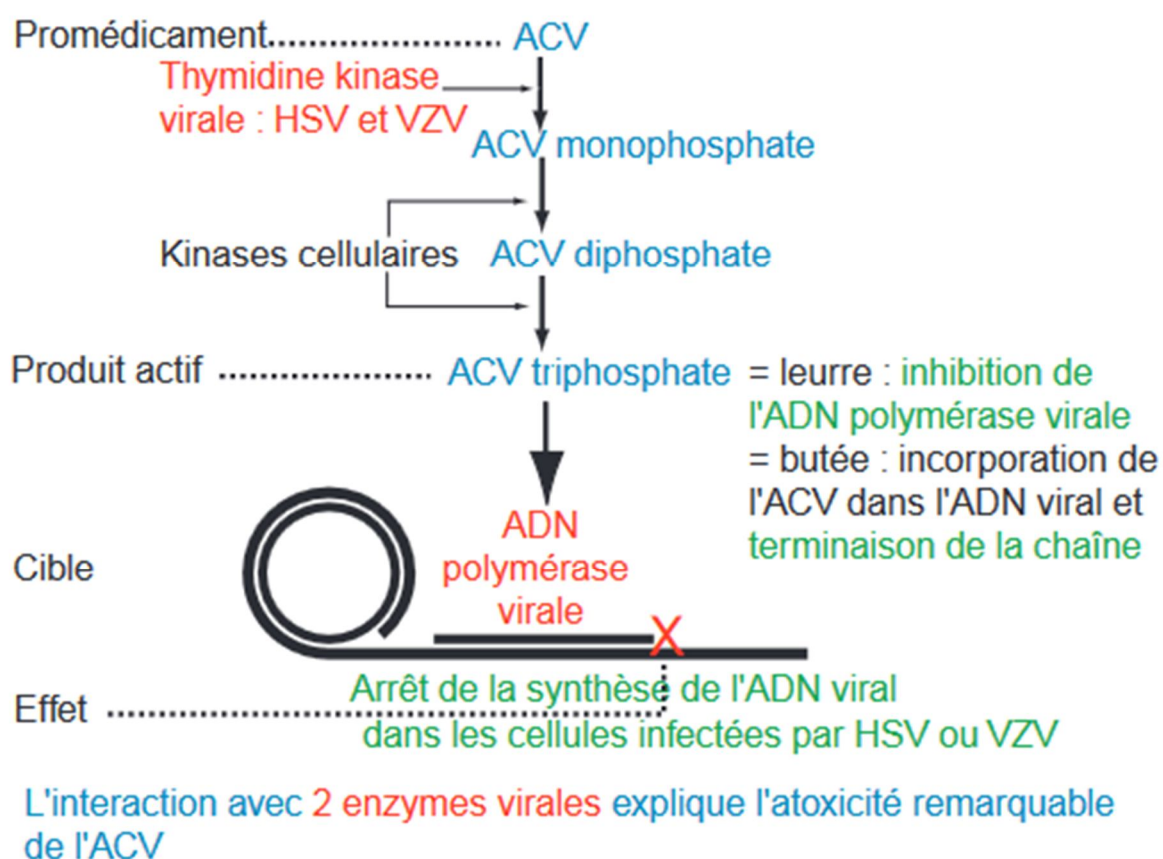


Figure 49 : Mécanisme d'action de l'aciclovir [38]

1.2. Autres molécules

1.2.1. Valaciclovir

Le valaciclovir est un ester L-valyline de l'acyclovir qui est entièrement métabolisé en acyclovir par une hydrolase après administration orale par métabolisme intestinal et hépatique de premier passage [140, 141].

Le valaciclovir atteint des concentrations plasmatiques 3 à 5 fois plus élevées que l'acyclovir, ce qui se traduit par une biodisponibilité plus élevée et des doses moins fréquentes [140].

Il a donc les mêmes indications que l'ACV et tend de plus en plus à le remplacer dans les traitements par voie orale [142].

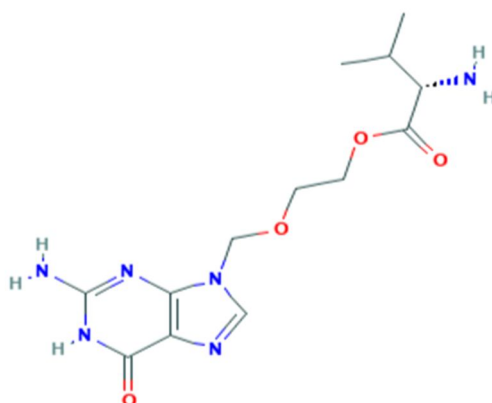


Figure 50 : Structure chimique du valaciclovir [143]

1.2.2. Penciclovir

Le penciclovir est un inhibiteur de l'ADN polymérase du HSV. Il a le même spectre d'activité et le même mode d'action que l'ACV [144, 145].

C'est un analogue acyclique de la guanosine. La thymidine kinase virale phosphoryle le penciclovir en une forme monophosphate, qui à son tour est métabolisé en penciclovir triphosphate par des kinases cellulaires. Le triphosphate inhibe l'ADN polymérase du HSV et inhibe sélectivement la réplication de l'ADN viral [144].

Le penciclovir n'est pas absorbé dans les voies digestives et n'est utilisable que par voie parentérale [145].

1.2.3. Famciclovir

Le famciclovir est une prodrogue du penciclovir [145].

Après hydrolyse des deux fonctions ester par les estérases et oxydation du fragment purine par une oxydase, le famciclovir forme le penciclovir [146].

Il possède une absorption digestive, il peut donc être administré par voie orale [145].

1.2.4. Cidofovir

Le cidofovir ou (S)-1- [3-hydroxy (phosphonylmethoxy-propyl)- cytosine] est un analogue monophosphorylé de la cytosine qui agit sous forme triphosphorylée [147, 137].

Contrairement aux analogues nucléosidiques tels que l'ACV, le cidofovir n'est pas phosphorylé (et donc activé) par une kinase virale [148].

Sa forme monophosphatée est convertie en forme diphosphate qui agit habituellement en inhibant les polymérases des différents ADN viraux [147].

L'efficacité du cidofovir est limitée par sa néphrotoxicité et ses effets sur la fonction rénale [149]

1.2.5. Foscarnet

Le Foscarnet inhibe sélectivement la réplication du virus et la synthèse d'ADN. Il se lie au site de liaison du pyrophosphate des ADN polymérases virales et des transcriptases inverses [150].

Il permet ainsi de réduire la prolifération du virus dans l'organisme. En plus de son inhibition sélective, le foscarnet a l'avantage de ne pas perturber l'ADN polymérase de l'homme [151].

En raison de son mode d'action, cet antiviral n'a pas besoin de la thymidine kinase pour stopper la multiplication d'un virus contrairement à l'ACV, ce qui le rend utile dans les infections à HSV résistant à l'aciclovir [150, 151].

1.2.6. Résiquimod

C'est un dérivé aminé hétérocyclique de la famille des imidazoquinolines [152].

Il n'a pas d'activité antivirale en soi mais agirait en induisant directement la production d'interféron-alpha qui a un effet antiviral, et indirectement la production d'interféron-gamma via une augmentation de la présentation des antigènes viraux [152].

Ce dernier mécanisme aboutirait à un renforcement de l'immunité cellulaire spécifique anti-HSV [152].

1.2.7. Vidarabine

La vidarabine (adénine arabinoside) est phosphorylée sous sa forme active, l'arabinosyl ATP, par des kinases cellulaires et c'est un puissant inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase du HSV. Comme elle ne nécessite pas d'activation par des enzymes virales, la vidarabine semblait être un candidat idéal pour traiter les infections à HSV, y compris le HSV résistant à l'acyclovir [153].

Cependant, les expériences cliniques de la vidarabine étaient décevantes pour les patients immunodéprimés atteints de la maladie à HSV [153].

La vidarabine nécessite une administration parentale et a des effets secondaires graves, notamment une neurotoxicité [153].

En raison de sa grande toxicité, de ses échecs anecdotiques et de ses performances inférieures à celles d'autres agents moins toxiques, la vidarabine ne peut pas être recommandée dans le traitement des infections à VHS chez les patients infectés par le VIH dans la plupart des cas [153].

1.2.8. Nouveaux agents antiviraux

Concernant les nouvelles classes d'antiviraux, des études sur le brincidofovir (prodrogue orale du cidofovir), molécule active sur les virus à ADN, ont montré une synergie brincidofovir et aciclovir in vivo mais aucun essai clinique concernant les virus HSV n'est en cours [154].

Des espoirs existent concernant l'aménamévir et le pritélivir, inhibiteurs du complexe hélicase-primaire nécessaire à la réplication de l'ADN (séparation des 2 brins d'ADN et synthèse d'amorces d'ARN). Des essais de phase II ont montré que dans le traitement de l'herpès génital l'aménamévir à une efficacité comparable à celle du valaciclovir avec une faible toxicité (troubles digestifs). Des essais de phase III sont en cours pour cette molécule dans le traitement des infections à HSV (herpès labial ou génital) [154].

Des essais de phase II sont également en cours pour le pritélivir dans le traitement de l'herpès génital ou labial. Les premiers résultats montrent une bonne efficacité du pritélivir ainsi qu'une faible toxicité (maux de tête, nausées) [154].

2. Pharmacocinétique

-Après prise orale de 200 mg d'aciclovir, environ 20 pour cent de la dose est résorbée. La concentration plasmatique maximale est obtenue en une à deux heures [155].

La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures [155].

Il diffuse dans les tissus notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique. Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques [155].

L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 pour cent) [155].

Biotransformation : l'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine, possède de faibles propriétés antivirales [155].

Elimination: la voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 heures sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injecté [155].

La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral telle que décrite par les données historiques. Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et métabolisé rapidement et presque intégralement en aciclovir et en valine (tableau V) [156].

Cette conversion est vraisemblablement médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain et appelée l'hydrolase valaciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir de 1000 mg de valaciclovir est de 54 % et n'est pas diminuée par la prise de nourriture [156].

Le valaciclovir est éliminé dans les urines, principalement sous forme d'aciclovir (plus de 80 % de la dose décelable) et du métabolite de l'aciclovir, le CMMG (environ 14 % de la dose décelable). Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir observée après administration d'une dose unique ou de doses répétées de valaciclovir est de 3 heures environ [156].

Le penciclovir triphosphate a une demi-vie intracellulaire considérablement plus longue que l'aciclovir triphosphate, restant entre 10 et 20 heures dans les cellules infectées par le virus. Le famciclovir a également une biodisponibilité plus élevée (77%) que l'aciclovir ou le valaciclovir et a une tolérance et des effets indésirables similaires à l'aciclovir [157].

Le foscarnet se diffuse assez bien dans les tissus, les os et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il lui faut entre 4 à 2 heures pour obtenir son seuil de concentration plasmatique. Une fois dans l'organisme, il a la particularité de se fixer sur les os [151].

L'élimination de la molécule se fait par les reins à l'aide de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Toutefois, sa demi-vie plasmatique dure entre 3 et 4 jours. Le composant peut être résorbé par la méthode de dialyse [151].

Tableau V: Caractéristiques pharmacocinétiques des antiherpétiques chez l'homme [158]

	<i>Valaciclovir</i>	<i>Famciclovir</i>	<i>Aciclovir</i>	<i>Penciclovir</i>
Biodisponibilité (%)	54 (ACV)	77 (PCV)	15-30	< 7
Hydrolyse présystémique	+++	+++	-	-
Nombre d'étapes de la métabolisation des prodrogues	1	3	-	-
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	-	-	9-24	16
C _{max} (μM) par voie orale	1 000 mg × 3/j 8-32 (ACV)	500 mg 10-15 (PCV)	500 mg × 5/j 4-16	-
T _{max} (h)	0,8-2,1 (ACV)	0,5-1,0 (PCV)	1,6-2,6	-
V _{dss} (L/kg)	-	-	0,7	0,9
T _{1/2β} (h)	2,5-3,5 (ACV)	2,0-2,5 (PCV)	2,5-3,5	2,0-2,5
Élimination urinaire	< 1 % (VCV) 80-85 % (ACV)	72 % (PCV)	62-91 % (ACV)	91 % (PCV)
Métabolites	7-12 % (9 CMMG)	6-désoxy-PCV	8,5-14 % (9 CMMG)	3 % (6-désoxy-PCV)
Élimination dans les fèces	-	21 %	< 2 %	-
Clairance totale (L/h)	-	-	19,6	25,9
Clairance rénale (L/h)	-	-	14,9	22,4

ACV : aciclovir ; PCV : penciclovir ; FCV : famciclovir ; 9-CMMG : 9-carboxyméthoxyméthylguanine ; V_{dss} : volume de distribution à l'équilibre ; t_{1/2β} : demi-vie plasmatique.

3. Effets indésirables

3.1. Aciclovir

L'aciclovir (ACV) est généralement très bien toléré.

Son principal effet secondaire potentiel est la néphropathie par cristallisation de la molécule dans les tubules rénaux. Cette néphrotoxicité rare est généralement favorisée par une déshydratation ou une insuffisance rénale préexistante et n'est probable qu'à des doses élevées, principalement intraveineuses [152].

Moins fréquemment, les patients présentent une inflammation au site de perfusion, des nausées, des vomissements, et une éruption cutanée (y compris le syndrome de Steven-Johnson) lorsque l'ACV est pris par voie intraveineuse. Les patients peuvent également éprouver des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des maux de tête lorsqu'il est pris par voie orale [159].

D'autres effets secondaires sont rares, et comprennent des douleurs abdominales, une agitation, une alopécie, une anaphylaxie, une anémie, un angio-œdème, une anorexie, une ataxie, un coma, une coagulation intravasculaire disséminée, des étourdissements et de la fatigue [159].

3.2. Valaciclovir

Le valaciclovir peut avoir les mêmes effets indésirables que l'aciclovir [152].

3.3. Famciclovir

Le famciclovir oral est bien toléré mais peut être associé à des maux de tête, des nausées, de la fatigue et des diarrhées. La fréquence de ces effets secondaires est généralement comparable à celle observée avec le placebo ou l'aciclovir [160].

L'innocuité et l'efficacité du famciclovir ne sont pas établies chez les enfants [160].

Une neutropénie et des valeurs élevées des transaminases surviennent chez moins de 5% des patients [160].

3.4. Cidofovir

L'élimination étant surtout urinaire, le principal effet systémique à redouter est la néphrotoxicité. Les autres effets secondaires connus sont une neutropénie et une acidose métabolique. Par voie topique, des réactions locales d'irritation parfois sévères ont été notées. Il existe, à notre connaissance, un seul cas rapporté d'insuffisance rénale aiguë (tubulopathie) réversible chez un malade traité par cidofovir topique. Cependant, il s'agissait d'un malade avec une insuffisance rénale chronique préexistante, et l'application était réalisée sur une muqueuse ulcérée. En dehors de ce cas unique, aucun effet systémique n'a été rapporté [147].

3.5. Foscarnet

L'effet secondaire principal du foscarnet est la toxicité rénale. La fréquence et l'intensité de l'insuffisance rénale sont amoindries lorsque le foscarnet est administré en 2 ou 3 perfusions journalières par rapport à une perfusion continue [161].

Elle correspond à une nécrose tubulaire aigue, ou à une néphrite tubulaire interstitielle et on peut trouver des cristaux de foscarnet dans la lumière des capillaires glomérulaires chez les patients traités. Elle est réversible à l'arrêt du traitement, et est prévenue par une hydratation suffisante, débutée plusieurs heures avant le traitement et maintenue sous traitement [161].

Les modifications des électrolytes (calcium, phosphates, magnésium) surviennent au cours du traitement d'attaque et sont transitoires [159].

Les lésions muqueuses sont essentiellement des ulcérations génitales chez l'homme, prévenues par une toilette soigneuse après chaque miction car elles sont dues à une toxicité locale du foscarnet dans les urines responsable d'une dermite de contact aigue [161].

4. Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques sont résumées dans le tableau VI :

Tableau VI: Traitement des différentes formes clinique de l'herpès cutanéomuqueux [38]

Herpès progressif des personnes immunodéprimées

Traitement de la poussée × 5 à 10 j ou plus, selon l'immunodépression

ACV i.v. 5 à 10 mg/kg/8 h
ou ACV p.o. 200 ou 400 mg × 5/j
ou ValACV 500 mg × 2/j
ou famciclovir (FCV) 500 mg × 2/j

*Traitement préventif **

ACV i.v. 5 mg/kg/8 h
ou ACV p.o. 200 mg × 4/j
ou ValACV 500 mg × 2/j
ou FCV 500 mg × 2/j
durant l'immunodépression

Lésions résistantes à l'ACV

En 1^{re} intention PFA 40 mg/kg/8 h
± TFT ou cidofovir (CDV) en topique
En 2^e intention CDV i.v.

Herpès oral

Gingivostomatite

Herpès labial récidivant (intérêt limité)

ACV (suspension orale) 15 mg/kg ou 200 mg × 4 à 5/j selon que l'enfant a moins ou plus de 2 ans

Traitement de la poussée
ValACV 500 mg × 2/j × 3/j

Prévention de certaines poussées
ACV p.o. 400 mg × 2/j
ValACV 500 mg × 1/j

Herpès génital

Herpès génital initial

Traitement de 5 à 10 j (voire 14) selon gravité
débuté par voie i.v. ACV 5 mg/kg/8 h × 5 j
dans les cas sévères
puis p.o. × 5 j par ValACV 500 mg × 2/j,
ou ACV 400 mg × 3/j ou 200 mg × 5/j,
ou FCV 250 mg × 2/j

Herpès génital récidivant

Traitement de la poussée
comprimés pris dès les
prodromes × 5 j
ValACV 500 mg × 2/j
ou ACV 200 mg × 5/j
ou FCV 250 mg × 2/j

Traitement suspensif quotidien p.o.
ValACV 500 mg × 1 voire 2/j
ou ACV 200 mg × 4/j
ou FCV 250 mg × 2/j
Réévaluation du traitement et des doses après 6 mois ou
1 an

Herpès oculaire

Infection aiguë

Topique : ACV / TFT / IdU / Ara-A / GCV / PCV / BVdU / CDV
+ Traitement p.o. dans les cas sévères ACV ou ValACV 500 mg × 2/j

Prévention des récurrences

Traitement suspensif quotidien p.o. × 12 mois
ACV 400 mg × 2/j ou ValACV 500 mg/j

Encéphalite aiguë nécrosante

Traitement d'urgence

ACV i.v. 15 (voire 20) mg/kg/8 h × 14 (voire 21) j

Traitement de consolidation (?)

ACV p.o. ou ValACV × 3 à 4 mois

Herpès du nouveau-né

Traitement d'urgence

ACV i.v. 20 mg/kg/8 h × 21 j

Traitement de consolidation (?)

ACV p.o. 15 mg/kg ou 200 mg × 4/j
ou ValACV (hors AMM) × 3 à 4 mois

En cas d'insuffisance rénale, toutes les doses indiquées sont à adapter à la clairance de la créatinine. ACV : aciclovir ; ValACV : valaciclovir ; PFA : foscarnet ; TFT : trifluorothymidine ; IdU : iododésoxyuridine ; Ara-A : adénine arabinoside ; GCV : ganciclovir ; PCV : penciclovir ; BVdU : bromovinyl désoxyuridine ; i.v. : intraveineux.

4.1. Herpès orofacial

4.1.1. Primo-infection

Le traitement de l'infection herpétique primaire orale repose sur l'aciclovir par voie orale, aux doses de 15 mg/kg ou 200mg 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours selon la sévérité du tableau clinique [39,38].

Les cas les plus sévères seront traités d'emblée par la voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures, poursuivi par voie orale par valaciclovir (Zelitrex) à la dose de 500 mg 2 fois/j pendant 5 jours [39].

Chez l'enfant de moins de 2 ans, la posologie est ajustée en fonction de la surface corporelle : 250 mg/m² toutes les 8 heures [39].

Une suspension buvable d'aciclovir est préconisée chez l'enfant de moins de 6 ans [39].

Le valaciclovir (Zélitrex comprimés 500 mg) a l'avantage d'une posologie réduite pour une même efficacité en raison d'une biodisponibilité accrue [39].

Le famciclovir (Oravir comprimés 250 mg 3 fois/j) a une efficacité comparable mais n'a pas l'AMM dans cette indication [39].

Le traitement évite les complications mais ne prévient pas la survenue ultérieure de récurrences, quelle que soit la précocité de la mise en œuvre [39].

4.1.2. Herpès labial récurrent

Le traitement oral par aciclovir ou valaciclovir n'est indiqué que dans les formes sévères d'herpès récurrent oral, par aciclovir à la dose de 200 mg 5 fois/jour pendant 5 jours ou de valaciclovir 500 mg, 2 comprimés par jour pendant 5 jours. Le bénéfice thérapeutique est limité puisqu'il ne fait que réduire de 1 à 2 jours la durée d'évolution de l'herpès génital [39]

Le traitement local par topiques antiviraux peut être proposé dans les formes peu sévères et peu fréquentes d'herpes oro-labial. Ils raccourcissent légèrement l'évolution : L'aciclovir 5 % en crème à raison de 5 applications par jour pendant 5 jours dès les premiers symptômes [39,73].

Les pansements ou« patches » conçus à partir de la technologie hydrocolloïde éliminent la douleur, cachent la lésion et empêchent la transmission. Ils n'ont pas d'action antivirale [73].

Un écran total labial est indispensable dans la prévention de l'herpès solaire [73].

Traitement prophylactique L'aciclovir à la dose de 400 mg 2 fois/jour a été évalué positivement dans l'herpès oro-labial (non induit par le soleil) puisqu'il réduit la fréquence des récurrences mais a un effet suspensif. Il est indiqué en cas de récurrences fréquentes (au moins 6 récurrences annuelles) ou de retentissement socio-professionnel.

Une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois [39].

Dans l'herpès solaire, il n'y a pas d'AMM dans cette indication et il est conseillé d'utiliser des photoprotecteurs [39].

4.2. Herpès génital

4.2.1. Traitement de la primo-infection

Le traitement consiste en l'administration par voie orale d'aciclovir ou de valaciclovir. L'aciclovir diminue significativement l'intensité et la durée des symptômes ainsi que le délai de guérison [152].

Le schéma de traitement est de 200 mg d'aciclovir 5 fois par jour pendant 10 jours. Dans des études comparatives, le valaciclovir a montré une efficacité similaire à celle de l'aciclovir à la dose de 1 g 2 fois par jour pendant 10 jours [152].

En cas de primo infection sévère (présence de signes méningés, de rétention urinaire ou de douleurs très intenses) l'hospitalisation est nécessaire pour entreprendre un traitement par aciclovir intraveineux à la posologie de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 jours [152].

Chez la femme enceinte, en cas de primo infection génitale symptomatique, l'aciclovir est le traitement de choix. Il n'a, en effet, pas été rapporté d'incident lié à son utilisation pendant la grossesse [152].

Si la primo-infection date moins d'un mois avant l'accouchement le traitement consiste en : ACV per os 200mg×5 fois par jour jusqu'à l'accouchement ou valaciclovir per os 500mg×2/jour jusqu'à l'accouchement [66].

Si la primo-infection date de plus d'un mois avant l'accouchement le traitement est : ACV per os 200mg×5/jour pendant 10 jours ou valaciclovir 500mg×2/jour pendant 10 jours [66].

La conférence de consensus de 2002 recommande la prescription systématique d'aciclovir per os à partir de la 36 e semaine d'aménorrhée (400mg×3/j) chez les femmes ayant eu un 1^{er} épisode d'herpès génital pendant la grossesse pour éviter les récurrences, l'excrétion virale en fin de grossesse et la césarienne [105, 68].

La césarienne est indiquée en cas de présence de lésions herpétiques au moment du travail. En absence de lésions pendant le travail, si la primo-infection date de plus d'un mois la femme peut accoucher par voie basse, et si la primo-infection date moins d'un mois et non traitée, il n'y a pas d'argument pour recommander la césarienne [66].

4.2.2. Traitement des récurrences

Les récurrences sont moins intenses et d'une durée plus brève que les primo infections. Le bénéfice d'un traitement par voie orale, de ces poussées a cependant été démontré par plusieurs études [152].

Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est pris précocement lors des prodromes ou au tout début des lésions [152].

L'efficacité dépend de la rapidité d'instauration du traitement, dès l'apparition des prodromes [105].

Le traitement recommandé de la récurrence consiste, en :

- un traitement curatif en cas de gêne ou de risque de contagion : aciclovir 200 mg×5 fois/j pour 5 jours ou valaciclovir (500mg×2/j) per os pendant 5 jours. Il doit être débuté le plus tôt possible (ordonnance à disposition du patient) [105,162].

- un traitement préventif en cas de récurrences fréquentes (au moins 6 récurrences annuelles) : aciclovir per os (400 mg×2 fois/j), ou valaciclovir per os (500 mg/j) pendant 6 à 12 mois puis évaluation [162].

Les autres mesures sont :

- informer le malade sur l'histoire naturelle de l'infection ;
- évaluer les facteurs déclenchants ;
- éduquer le patient sur les petits signes à minima (excrétion asymptomatique) ;
- assurer une prise en charge psychologique ;
- préconiser l'utilisation du préservatif lors des poussées ;
- prendre en charge la douleur [162].

Chez la femme enceinte, le traitement curatif est le même qu'en dehors de la grossesse et le traitement préventif est à discuter au cas par cas [66].

La césarienne est recommandée en cas de présence de lésions d'herpès au moment du travail [66,68].

En cas d'absence de lésions herpétiques au moment du travail :

- si récurrence datant de plus de 7 jours : accouchement par voie basse
- si récurrence de moins de 7 jours : indication à discuter en s'aidant des examens virologiques [66,68].

En cas de rupture des membranes de la poche des eaux de plus de 6 heures la césarienne est sans intérêt quelle que soit la situation [66,68].

4.3. Herpès cutanéomuqueux progressif des personnes immunodéprimées

Le traitement curatif de l'herpès cutanéomuqueux de l'immunodéprimé nécessite la voie veineuse dans les formes sévères : ACV 250 mg/m² toutes les 8 heures chez l'enfant ou 10mg/kg toutes les 8 heures chez l'adulte. Ces doses sont doublées en cas de méningo-encéphalite herpétique [39].

Ce traitement réduit l'incidence des infections symptomatiques, en particulier dans l'hépatite herpétique et accélère la guérison des lésions cutanéomuqueuses [39].

Chez les greffés d'organe, en particulier les greffés de moelle, un traitement préventif systématique est la règle et son efficacité a fait pratiquement disparaître les manifestations cliniques. Le traitement est donné dès la greffe pour une durée minimale de 2 à 3 mois jusqu'à la reconstitution immunitaire. L'ACV est administré par voie intraveineuse pendant les 3 premières semaines (5 mg/kg 2 fois/j chez l'adulte, 250 mg/m² 2 fois/j chez l'enfant), puis par voie orale à la dose de 200 mg 4 fois/j. En cas d'insuffisance rénale, la dose est adaptée à la clairance de la créatinine. Le valaciclovir à la même efficacité [39].

La plupart des souches virales résistantes sont observées chez les immunodéprimés. Elles sont isolées chez 5 à 7%des patients immunodéprimés (greffés ou infectés par le VIH au stade SIDA) [39].

Le traitement alternatif repose sur des agents antiviraux qui ne requièrent pas l'activation de la thymidine-kinase pour être actifs. C'est le foscarnet (Foscavir) efficace à la dose de 60 mg/kg par 8 heures [39].

Dans les cas plus rares de résistance à ces deux antiviraux, le cidofovir (Vistide) peut être proposé à la dose 5 mg/kg de poids en perfusion une fois/semaine [39].

La toxicité rénale de ces deux substances impose une surveillance attentive de la fonction rénale [39].

4.4. Traitement de l'herpès oculaire

Des préparations topiques d'antiviraux antiherpétiques sont montrées actifs: l'ACV en pommade à 3%, le ganciclovir en gel à 0,15 %, le penciclovir en pommade à 3% [38].

Une surveillance ophtalmologique régulière recherche une éventuelle toxicité ou une hypersensibilité locales [38].

Le débridement peut être nécessaire. L'adjonction au traitement antiviral topique d'un traitement antiviral oral (par exemple, valACV1000 mg par jour) est pratiquée par certains [38].

L'association de corticoïdes locaux, qui sont contre-indiqués pour les kératites superficielles (risque de perforation cornéenne), est au contraire conseillée dans les formes stromales et dans la nécrose rétinienne aiguë [38].

Le choix de l'antiviral dépend du coût, des antécédents d'intolérance et de l'efficacité de traitements antérieurs, des habitudes du pays [38].

L'ACV pénètre bien le stroma cornéen et la chambre antérieure de l'œil ; l'adénine arabinoside peut être efficace sur des souches TK-résistantes à l'IdU et l'ACV, comme d'ailleurs la TFT et le cidofovir [38].

La nécrose rétinienne aiguë, de par sa gravité, exige la mise en route en urgence d'un traitement antiviral intraveineux par ACV, voire par cidofovir si les fonctions rénales le permettent. L'administration d'ACV oral, 400 mg deux fois par jour sur 12 mois, réduit le risque de récurrences, ce qui est particulièrement intéressant dans les kératites stromales dont on a vu que la répétition peut conduire à la cécité. Le valACV, à bonne pénétration oculaire, est également utilisable, à la dose de 500 mg par jour [38].

Ainsi, la prise en charge de l'herpès oculaire, souvent délicate, est à faire en milieu spécialisé mais il appartient au médecin généraliste d'en reconnaître l'urgence et d'éviter la perforation cornéenne par l'administration inconsidérée de corticoïde sur un œil rouge [38].

4.5. Herpès néonatal

C'est une urgence thérapeutique, même dans les herpès initialement localisés (vésicules cutanées en bouquet au niveau de la présentation), en raison de la fréquence, de la rapidité et de la gravité d'une dissémination secondaire [38].

Par ailleurs, il faut savoir évoquer l'herpès néonatal en l'absence de vésicules, et commencer le traitement devant certains troubles neurologiques ou même respiratoires chez le nouveau-né [38].

Le traitement de l'herpès néonatal repose sur l'ACV intraveineux à la posologie de 60mg/kg/j en trois doses fractionnées administrées toutes les huit heures, pourvu que la fonction rénale soit normale. La durée de traitement dépend de l'indication: 14 jours pour les formes cutanéomuqueuses isolées, et 21 jours pour les formes disséminées et cérébrospinale [131, 132].

Concernant le traitement «préventif» recommandé par l'AAP, la durée proposée est de 10 jours. En cas d'atteinte du système nerveux central, isolée ou associée, une ponction lombaire pour réalisation d'une PCR HSV sur le LCR doit être contrôlée avant la fin du traitement. En cas de positivité, le traitement par aciclovir IV doit être poursuivi jusqu'à négativation de la PCR HSV [131].

4.6. Traitement de l'encéphalite herpétique post-natale

Le traitement réduit la mortalité à 6 mois à 28%. Pour donner au malade toutes ses chances de guérison complète, il doit débuter dès que le diagnostic est évoqué, lors de l'admission à l'hôpital, sans attendre le retour du résultat de la PCR sur le liquide céphalorachidien.

Ici aussi ont été préconisés une augmentation des doses initiales d'ACV intraveineux (portées à 15 mg/kg/8 h, voire 20 mg/kg/8 h pour certains, si la clairance de la créatinine le permet), une prolongation du traitement intraveineux sur 21 jours, et un relais oral sur 3 à 4 mois [38].



XI. Prévention

1. Prévention de l'herpès génital

L'information et l'éducation des patients ayant un herpès génital sont les éléments clés de la prévention, en particulier pour la gestion de la transmission au sein de couples stables sérodiscordants [105].

Il est essentiel de définir le statut du partenaire asymptomatique, c'est dans ce type de situations que les sérologies de type jouent tout leur rôle [105].

En cas de partenaire asymptomatique séronégatif HSV-2, les mesures de prévention devront tenir compte du statut clinique du partenaire «herpétique», le risque de transmission étant surtout élevé dans l'année suivant la primo-infection, dépendant du nombre de récurrences (>6/an) et non seulement tenir compte des phases cliniques de récurrences mais aussi des jours d'excrétion virale asymptomatique entourant la récurrence clinique. Le traitement suppressif peut alors réduire le risque de transmission [105].

L'utilisation de préservatifs pourrait être efficace lorsque celui-ci recouvre les lésions ulcérées mais les études sont discordantes.

Il est recommandé de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles en présence d'ulcérations ou de symptômes évocateurs d'herpès génital [105].

2. Prévention de l'herpès néonatal [163]

2.1. Conduite à tenir en salle de travail

Une césarienne doit être réalisée devant toute lésion herpétique génitale au cours du travail, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une récurrence, sauf si le début de la récurrence date de plus de 7 jours.

En l'absence de lésion, la césarienne peut être discutée en cas de primo-infection datant de moins de 6 semaines ou en cas de récurrence asymptomatique de moins de 7 jours [163].

La césarienne semble diminuer le risque de 50 à 80 % de transmissions néonatales sans permettre une élimination complète des cas d'herpès néonataux. Elle doit être réalisée si possible à membranes intactes [163].

En effet, son intérêt après 6 heures de rupture de la poche des eaux n'est pas démontré en ce qui concerne la prévention de l'infection néonatale.

En salle de travail, il faut par ailleurs proscrire l'utilisation des pH ou électrodes de scalp, forceps, ventouses et rupture artificielle des membranes chez les patientes sans lésion avec suspicion d'excrétion virale ou chez les patientes symptomatiques refusant la césarienne.

Le badigeonnage antiseptique doit être large chez toutes les patientes avec antécédents d'herpès génital [163].

2.2. Prévention par traitement antiviral pendant la grossesse

Le traitement préventif est indiqué en cas de primo-infection ou de récurrence symptomatique d'herpès génital pendant la grossesse. Dans cette indication, l'aciclovir se débute à 36 SA à la dose de 400 mg 3 fois par jour. Il permet une diminution du nombre des récurrences cliniques au moment du travail [163].

2.3. Prévention de la séroconversion maternelle

Étant donné que la plupart des cas d'infection néonatale surviennent chez des nouveau-nés de mère n'ayant aucun antécédent connu d'infection herpétique, la méthode de prévention la plus efficace reste l'éducation des patientes [163].

En cas d'antécédent d'herpès génital ou labial, chez le partenaire notamment, des mesures adaptées doivent être prises au troisième trimestre de la grossesse [163].

Ces mesures de prévention sont tout d'abord la stabilité du couple, mais aussi la protection, voire la contre-indication aux rapports sexuels ou bucco-génitaux à l'approche du terme, y compris en l'absence de lésions visibles [163].

2.4. Prise en charge du nouveau-né en salle de travail

Tout nouveau-né à risque d'infection néonatale à HSV doit bénéficier d'un examen initial soigneux, y compris chez les nouveau-nés de patientes avec antécédent d'herpès sans récurrences pendant la grossesse. En cas de lésions génitales chez la mère, des prélèvements systématiques doivent être réalisés, en particulier en cas d'accouchement par voie basse ou de césarienne au-delà de 6 heures de rupture des membranes (culture à la recherche de HSV sur les urines, les selles, le rectum, la bouche, les yeux et le nasopharynx) [163].

De plus, le "bain antiseptique" notamment "Bétadine", est contre-indiqué chez les nouveau-nés, et cette pratique n'est pas mentionnée dans les recommandations canadiennes les plus récentes [163].

2.5. Prévention de la transmission postnatale

L'allaitement est autorisé en l'absence de lésions herpétiques au niveau des mamelons et des seins, en protégeant le nouveau-né des contacts avec les lésions ou les sécrétions infectées. Les femmes atteintes d'herpès labial doivent porter un masque jetable lorsqu'elles touchent le nouveau-né et ce jusqu'à cicatrisation des lésions. Les personnes de l'entourage atteintes d'herpès labial ne doivent pas approcher le nouveau-né avant une cicatrisation complète des lésions [163].

3. Prévention des récurrences oculaires

Un traitement au long cours par ACV par voie orale a démontré son intérêt pour la prévention des récurrences fréquentes de kératite, ainsi que de la rechute de kératite sur greffe de cornée [38].

On peut estimer a priori que le ValACV et le famciclovir seraient également intéressants [38].

4. Vaccination

Parce que les infections à HSV sont fréquentes et invalidantes et parfois graves et parce que la réponse immunitaire conférée par la maladie est insuffisante pour prévenir les réactivations, la vaccination contre ses infections aurait une grande utilité [164].

Un vaccin efficace protégeant de l'herpès génital pourrait avoir un impact majeur sur la pandémie d'infections à VIH, du fait que les patients qui ont des lésions d'herpès génital sont plus susceptibles de contracter une infection à VIH, un vaccin efficace réduira l'incidence du VIH de 30% à 40% sur 20 ans [165, 166].

Les principaux objectifs de la vaccination HSV seraient d'interdire l'entrée du virus au ganglion sensitif pour éviter la latence et les récurrences, de réduire l'expression clinique des primo-infections, voire des récurrences par protection au niveau des muqueuses et enfin de réduire la transmission au niveau de la population [164].

Deux approches vaccinales peuvent être envisagées : Une vaccination prophylactique visant à prévenir l'infection chez les sujets séronégatifs et une vaccination thérapeutique permettant de diminuer les récurrences des patients infectés [164].

Des études précliniques sur modèles animaux ont été effectuées à partir de nombreux candidats vaccins (protéines recombinantes, virus vivants atténués, virus défectif pour la réplication...) [164]

Aucun de ces candidats vaccins n'a permis d'obtenir une protection complète contre la réplication au site de l'infection et contre la migration vers les sites de latence et les réactivations. Seuls quelques candidats ont été retenus pour des essais cliniques [164].

L'essai le plus récent concerne un vaccin prophylactique recombinant, glycoprotéine d'enveloppe gD2 avec adjuvant MPL+ aluminium. Les essais de phase III, effectués sur plus de 8 000 femmes séronégatives pour HSV1 et 2 ont montré une efficacité contre l'herpès génital de 58 % pour HSV1 et de 20 % pour HSV2 [164].

Les essais cliniques concernant les vaccins thérapeutiques n'ont pas encore fait la preuve de l'efficacité des vaccins candidats sur la réduction significative du nombre de récurrences. De nouvelles approches vaccinales sont à l'étude reposant sur le développement de stratégies permettant de bloquer l'échappement immunitaire des HSV (administration de chimiokines pour attirer les LT CD8⁺ au niveau des sites de récurrence et augmenter l'immunité cellulaire locale, induction d'anticorps anti-gC, adjonction de puissant immunostimulant à un vaccin sous-unitaire gD2). Des essais cliniques sont en cours mais aucun résultat n'est encore publié [164].

La recherche d'un vaccin anti HSV-2 a débuté il y a bien une quarantaine d'années. Les principaux obstacles au développement d'un vaccin HSV sont liés à la physiopathologie de l'infection herpétique (duré d'incubation courte avec absence de phase virémique et échappement viral au système immunitaire) et à l'absence de modèles animaux satisfaisants (pas de récurrence chez la souris) [165,164].



L'herpès cutanéomuqueux est une infection virale due à l'herpès simplex virus de type 1 et de type 2 qui appartiennent à la grande famille des Herpesviridae.

Ces virus sont responsables d'une primo-infection, puis persistent dans les noyaux cellulaires des ganglions sensitifs dans un état de latence. Ensuite ils se réactivent par des facteurs déclenchant physiques, physiologiques, systémiques ou iatrogènes et donnent des récurrences herpétiques cutanéomuqueuses.

L'herpès reste un problème de santé publique, malgré la chimiothérapie antivirale, en particulier l'herpès génital qui altère la qualité de vie du malade et empoisonne sa vie sexuelle.

Quand l'infection herpétique touche la femme enceinte, la prévention de la transmission materno-fœtale devient une priorité.

Des travaux sont actuellement en cours pour le développement de nouveaux agents antiviraux et du vaccin contre l'herpès simplex virus, malgré la difficulté de ce dernier à cause de l'échappement du virus au système immunitaire et de sa courte durée d'incubation.



Résumé

Titre : Herpès cutané et muqueux : diagnostic, traitement et prévention

Auteur : GOUMIHI Kawtar

Directeur de thèse : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés : aciclovir, diagnostic, herpès, infection, prévention

L'herpès simplex virus appartient à la vieille famille des Herpesviridae. Il est responsable d'une infection cutanéomuqueuse récidivante qui peut être bénigne comme elle peut occasionnellement être responsable de formes compliquées graves voire mortelles.

L'HSV persiste à vie dans les noyaux des cellules des ganglions sensitifs dans un état de latence, et les récurrences herpétiques sont dues à la réactivation du virus par des facteurs déclenchants physiques, physiologiques, systémiques ou iatrogènes.

Les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, les atopiques et les nouveau-nés sont les plus concernés des formes graves et disséminées de l'herpès.

La chimiothérapie antivirale permet une diminution de l'intensité et de la durée de la symptomatologie clinique de la primo-infection ou des récurrences, mais elle n'assure pas l'éradication du virus latent.

Des travaux sont actuellement en cours pour assurer le développement de nouveaux antiviraux dont l'aménamévir et le pritélivir, et du vaccin contre l'herpès simplex virus.

Summary

Title: Cutaneous and mucous membrane herpes: diagnosis, treatment and prevention.

Author: GOUMIHI Kawtar.

Thesis director: Pr. SEKHSOKH Yassine.

Keywords: acyclovir, diagnosis, herpes, infection, prevention.

Herpes simplex virus belongs to the old family Herpesviridae. It is responsible for a recurrent cutaneous mucosal infection which can be benign as it can occasionally be responsible for complicated serious or even fatal forms.

HSV persists for life in the nuclei of sensory ganglion cells in a latent state, and herpetic recurrences are due to reactivation of the virus by physical, physiological, systemic or iatrogenic factors.

Immunocompromised people, pregnant women, atotics and newborns are most affected by the severe and dessiminate forms of herpes.

Antiviral chemotherapy reduces the intensity and duration of the clinical symptoms of the primary infection or recurrences, but does not eradicate the latent virus.

Work is currently in progress to ensure the development of new antivirals, including amenamavir and pritelivir, and a vaccine against herpes simplex virus.

ملخص

العنوان : العنوان: الهربس الجلدي والمخاطي: التشخيص والعلاج والوقاية

المؤلف : الكميحي كوثر.

المشرف : البروفسور ياسين السخسوخ.

الكلمات المفتاحية : الأسكلوفير، التشخيص ، الهربس ، العدوى ، الوقاية.

ينتمي فيروس الهربس البسيط إلى عائلة الفيروسات الهربسية. إنه مسؤول عن عدوى الجلد والأغشية المخاطية المتكررة التي يمكن أن تكون خفيفة لكن أحيانًا تكون مسؤولة عن الأشكال المعقدة الخطيرة وحتى المميتة.

يستمر فيروس الهربس البسيط مدى الحياة في نوى العقد العصبية الحسية في حالة كامنة ، وتكرار الهربس يرجع إلى إعادة تنشيط الفيروس عن طريق محفزات فيزيائية، فسيولوجية، عضوية أو علاجية المنشأ.

الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة ، الحوامل ، الأشخاص الذين يعانون من التآتب وحديثي الولادة هم الأكثر تضرراً من أشكال الهربس الشديدة والمنتشرة.

يقلل العلاج الكيميائي المضاد للفيروسات من شدة ومدة الأعراض السريرية للعدوى الأولية أو المكررة ، لكنه لا يضمن القضاء على الفيروس الكامن.

يجري العمل حالياً لضمان تطوير مضادات فيروسات جديدة بما في ذلك اميناميبير و پريتيليبير ولقاح فيروس الهربس البسيط.



- [1]. Ebers G. *Ebers papyrus, the greatest Egyptian medical document*. 1937.
- [2]. Roizman B, Whitley RJ. *The nine ages of herpes simplex virus*. Herpes. 2001 Mar;8(1):23-7.
- [3]. Wildy P. *Herpes: history and classification*. In: Kaplan AS, ed. *The herpes-viruses* New York: Academic Press; 1973.
- [4]. Garzetti A. *From Tiberius to the Antonines. A history of the roman empire AD 14-192*. LTD MaC, editor. London: Taylor & Francis; 1974.
- [5]. Astruc J. *De morbis venereis libri sex*. 1738.
- [6]. Willan R. *On cutaneous diseases*. Published by Kimber and Conrad; 1809.
- [7]. Gruter W. *Das herpesvirus, seine atiologische und klinische bedeutung*. Munch Med Wschr.1924;71:1058.
- [8]. Doerr R. In: *Handbuck der Virusforschung (Doerr R, Hallauer C, eds)*. Vienna: Springer. 1938.
- [9]. Burnet FM, Williams SW. *Herpes simplex: new point of view*. Med J Aust. 1939 Aust;1:637–40.
- [10]. Rowe WP, Hartley JW, Waterman Sea. *Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids*. Proc Soc Exp Biol Med. 1956;92:418–24.
- [11]. Weller TH, Stoddard MB. *Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid*. J Immunol. 1952;68:311–9.
- [12]. Schneweis KE, Nahmias AJ. *Antigens of herpes simplex virus types 1 and 2 – immunodiffusion and inhibition passive hemagglutination studies*. Z Immunitaetsforsch Exp Klin Immunol. 1971;141:471–87.
- [13]. Furlong D, Swift H, Roizman B. *Arrangement of herpesvirus deoxyribonucleic acid in the core*. J Virol. 1972 Nov;10(5):1071-4.
- [14]. Wildy P, Watson DH. *Electron microscopic studies on the architecture of animal viruses*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1963;27:25–47.
- [15]. Hayward GS, Jacob RJ, Wadsworth SC, Roizman B. *Anatomy of herpes simplex virus DNA: evidence for four populations of molecules that differ in the relative orientations of their long and short components*. Proc Natl Acad Sci U S A.

1975;72(11):4243-7.

- [16]. Sheldrick P, Berthelot N. *Inverted repetitions in the chromosome of herpes simplex virus*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1975;39(2):667-78.
- [17]. Gibson W, Roizman B. *Proteins specified by herpes simplex virus. VIII. Characterization and composition of multiple capsid forms of subtypes 1 and 2*. J Virol. 1972;10(5):1044-52.
- [18]. Spear PG, Roizman B. *Proteins specified by herpes simplex virus. V. Purification and structural proteins of the herpesvirion*. J Virol. 1972;9(1):143-59.
- [19]. Crickx, Béatrice. Structure de la peau. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2005,132:8S5-48.
- [20]. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/La-peau>. Consulté le 14 mars 2020.
- [21]. <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-conjonctif--cours-n-2-> Consulté le 15 mars 2020.
- [22]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html#ID-33> Consulté le 26 février 2020
- [23]. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréologie. oct. 2009;136:S247-51.
- [24]. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Stratum_lucidum&oldid=868445633. Consulté le novembre 2018.
- [25]. Prost-Squarcioni C. Actualités sur les mélanocytes de la peau et la mélanogenèse chez l'homme. *Morphologie* 2001 ; vol 85 : 5-9.
- [26]. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/>. Consulté le 16 mars 2020.
- [27]. prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008;135(1):5-20
- [28]. https://www.researchgate.net/figure/Coupe-histologique-de-la-peau-faisant-apparaître-le-derme-papillaire-et-reticulaire_fig13_38958630. Consulté le 18 mars 2020.
- [29]. <http://tpe-lycee-rabelais-vieillessement.e-monsite.com/pages/les-composants-de-la-peau-a-l-origine-de-la-formation-des-rides.html>. Consulté le 18 mars 2020

- [30]. <http://tpe-vieillissement-de-la-peau-du-visage-1s4.e-monsite.com/pages/content/i-la-peau-un-organe-et-son-vieillissement/les-caracteristiques-de-la-peau.html>. Consulté le 18 mars 2020.
- [31]. <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>. Consulté le 19 mars 2020.
- [32]. Rozenberg F. Infection par le virus herpes simplex : interaction virus-hôte. *Pathol Biol.* sept 2002;50(7):414-8.
- [33]. Foulon T. Herpesviridae: Classification et structure en 1991. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* janv 1992;15(1):13-29.
- [34]. Pascal Meylan. Infections à virus de l'herpès simplex : mise à jour pour le praticien. *Rev Med Suisse.* 2011; volume 7. 886-893.
- [35]. Zmasek CM, Knipe DM, Pellett PE, Scheuermann RH. Classification of human Herpesviridae proteins using Domain-architecture Aware Inference of Orthologs (DAIO). *Virology.* mars 2019;529:29-42.
- [36]. Aurelian L. HERPES SIMPLEX VIRUSES (HERPESVIRIDAE) | General Features. In: *Encyclopedia of Virology* [Internet]. Elsevier; 1999 [cité 27 sept 2020]. p. 677-86. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0122270304001229>.
- [37]. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HERPES-SIMPLEX-VIRUS.pdf . Consulté le 26 août 2020.
- [38]. Deback C, Huraux J-M. Herpès. *EMC - Mal Infect.* janv 2007;4(3):1-26.
- [39]. Laurent R. Infections à Herpesviridae. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, éd(s), *Dermatologie et Médecine, Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques*. Springer-Verlag France, 2007; vol. 2 :31.1-31.30.
- [40]. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *The Lancet.* mai 2001;357(9267):1513-8.
- [41]. Mammette, A. *Virologie médicale*. Presses Universitaires Lyon, 2002.
- [42]. Bestman-Smith, J., *CARACTÉRISATION DES MUTATIONS DU VIRUS HERPÈS*

SIMPLEX IMPLIQUÉES DANS LA RÉSISTANCE AUX ANTIVIRAUX. 2004

- [43]. Elbadawy HM, Gailledrat M, Desseaux C, Ponzin D, Ferrari S. Targeting Herpetic Keratitis by Gene Therapy. *J Ophthalmol.* 2012;2012:1-14.
- [44]. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 27 sept 2020]. p. 251-63. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534880000110>.
- [45]. Knipe, David M. , Herpes simplex viruses .*Fields Virology*. Wolters Kluwer Health, 2013.
- [46]. Weller SK, Coen DM. Herpes Simplex Viruses: Mechanisms of DNA Replication. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1 sept 2012;4(9):a013011-a013011.
- [47]. Kukhanova MK, Korovina AN, Kochetkov SN. Human herpes simplex virus: Life cycle and development of inhibitors. *Biochem Mosc.* déc 2014;79(13):1635-52.
- [48]. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/89/herpesvirales. Consulté le 26 août 2020.
- [49]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.2.html>. Consulté le 28 août 2020.
- [50]. <https://www.bioscience.org/2002/v7/d/taylor/fulltext.php?bframe=figures.htm>. Consulté le 29 août 2020.
- [51]. aurent R. Herpès. *EMC - Médecine.* juin 2005;2(3):265-75.
- [52]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues. Consulté le 2 septembre 2020.
- [53]. Akom, Edith, Sylvie Venne, et Institut national de santé publique du Québec. *L'infection génitale au virus Herpes simplex: recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique: ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention*. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2003.
- [54]. Item n° 84 : Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux. *Ann Dermatol Vénéréologie.* oct

2005;132(10):21-7.

- [55]. Aymard M. Épidémiologie actuelle de l'herpès. Pathol Biol. sept 2002;50(7):425-35.
- [56]. Pebody RG. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. Sex Transm Infect. 1 juin 2004;80(3):185-91.
- [57]. [https://www.psychanalyse.com/pdf/HERPES%20DEFINITION%20WIKIPEDIA%20\(9%20pages%20-%20274%20Ko\).pdf](https://www.psychanalyse.com/pdf/HERPES%20DEFINITION%20WIKIPEDIA%20(9%20pages%20-%20274%20Ko).pdf). consulté le 06 septembre 2020
- [58]. Malkin J-E. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. Sex Transm Infect. 1 juin 2002;78(3):201-3.
- [59]. Reward EE, Muo SO, Orabueze INA, Ike AC. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 4 juill 2019;113(5):229-37.
- [60]. Malary M, Abedi G, Hamzehgardeshi Z, Afshari M, Moosazadeh M. The prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Iran: A meta-analysis. Int J Reprod Biomed. 10 oct 2016;14(10):615-24.
- [61]. Ryabinina, Oksana Debrah. « COMMENTARY: SERO-PREVALENCE OF HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 1 AND TYPE 2 AMONG WOMEN ATTENDING ROUTINE CERVICARE CLINICS IN GHANA », s. d., 5.
- [62]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. Consulté le 10 septembre 2020.
- [63]. Shivaswamy KN, Thappa DM, Jaisankar TJ, Sujatha S. High seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 in STD clinic attendees and non-high risk controls: A case control study at a referral hospital in South India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 1 janv 2005;71(1):26.
- [64]. Howard M, Sellors JW, Jang D, Robinson NJ, Fearon M, Kaczorowski J, et al. Regional Distribution of Antibodies to Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) and HSV-2 in Men and Women in Ontario, Canada. J Clin Microbiol. 1 janv 2003;41(1):84-9.
- [65]. Cowan FM, French RS, Mayaud P, Gopal R, Robinson NJ, de Oliveira SA, et al.

- Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect.* 1 août 2003;79(4):286-90.
- [66]. Item 164 – UE 6 Infections à herpès virus du sujet immunocompétent. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2018;145:S88-103.
- [67]. Stoesser F, Colin J. Atteinte herpétique du segment antérieur. *EMC - Ophtalmol.* août 2005;2(3):171-84.
- [68]. Borradori, Luca, Jean-Marie Lachapelle, Dan Lipsker, Jean-Hilaire Saurat, et Luc Thomas. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Elsevier Masson, 2017.
- [69]. Aranda AM, Epstein AL. Latence et réactivation du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1): Une mise à jour. *médecine/sciences.* mai 2015;31(5):506-14.
- [70]. Laurent R. Herpès. *EMC - Traité Médecine AKOS.* janv 2006;1(1):1-8.
- [71]. Mokni, Mourad, Pascal Del Giudice, et Nicolas Dupin. *Dermatologie infectieuse.* Elsevier Health Sciences France, 2014.
- [72]. Michel B, Pulvermacker B, Bertolus C, Couly G. Stomatites du nourrisson et de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture.* sept 2003;16(5):267-80.
- [73]. Parent D. Bouche et infections virales. *Presse Médicale.* févr 2016;45(2):196-214.
- [74]. P. BAHADORAN, A.PICARD, F. MANTOUX, E. CASTELA. *Dermatologie – Vénérologie. Editions Vern azobres-Grego,Paris 2016. 151-162*
- [75]. Stona P, Silva Viana E da, Santos Pires L dos, Blessmann Weber JB, Floriani Kramer P. Recurrent Labial Herpes Simplex in Pediatric Dentistry: Low-level Laser Therapy as a Treatment Option. *Int J Clin Pediatr Dent.* août 2014;7(2):140-3.
- [76]. P. Jolivet R. Sahli P. Meylan. Herpès génital : l'épidémie silencieuse. *Rev Med Suisse* 2001; volume 3. 212-58.
- [77]. Aynaud O, Casanova J-M. Lésions génitales à herpès virus: herpès simplex virus,

- cytomégalo­virus, Epstein-Barr virus. Pelvi-Périnéologie. déc 2006;1(4):357-60.
- [78]. J.C Nicolas, *les infections sexuellement transmissibles, guides MEDIBIO, 2003. p 34.*
- [79]. Judlin P. Herpès: le point de vue du gynécologue. Pelvi-Périnéologie. déc 2006;1(4):361-5.
- [80]. 80 : CEDEF. *Dermatologie: Réussir les ECNi. Elsevier Health Sciences, 2017. p149.*
- [81]. <https://www.dermatonet.com/herpes-genital.htm>. Consulté le 7 mars 2017.
- [82]. <https://www.snfc.org/informations-maladies/infections-sexuellement-transmises/lherpes-anal/>. Consulté le 7 mars 2017.
- [83]. Groves, Mary Jo. Genital Herpes: A Review. 2016. 93(11): 7.
- [84]. <https://plasticsurgerykey.com/herpes-simplex-2/.b>. Consulté le 1 octobre 2020.
- [85]. Wei EY, Coghlin DT. Beyond Folliculitis: Recognizing Herpes Gladiatorum in Adolescent Athletes. J Pediatr. nov 2017;190:283.
- [86]. Becker TM, Kodsi R, Bailey P, Lee F, Levandowski R, Nahmias AJ. Grappling with herpes: Herpes gladiatorum. Am J Sports Med. nov 1988;16(6):665-9.
- [87]. Launay E, Gras Le Guen C, Pinquier D, Dommergues M-A, Cohen R, Grimprel E. Antiviraux chez l'enfant en pratique de ville : infections herpétiques, varicelle, grippe. Perfect En Pédiatrie. juin 2020;3(2):147-56.
- [88]. http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_6/site/html/1_2.html. Consulté le 2 octobre 2020.
- [89]. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 9 nov 2020]. p. CD002898.pub4. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002898.pub4>
- [90]. Signolles C, Gervaise R, Randon T, Thoorens V, Franquet N, Moritz F. Un cas de primo-infection herpétique oculaire. J Fr Ophtalmol. mai 2012;35(5):359.e1-

359.e4.

- [91]. Rousseau, Antoine, et Marc Labetoulle. « Viroses oculaires (hors rétinites nécrosantes) », Les Cahiers d'Ophtalmologie 2018;n°219:34-7.
- [92]. Labetoulle M, Colin J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. J Fr Ophtalmol. avr 2012;35(4):292-307.
- [93]. <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/3477342>. Consulté le 5 octobre 2020.
- [94]. http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo15/site/html/2_22_1.html. Consulté le 2 octobre 2020.
- [95]. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19637.pdf>. Consulté le 06 octobre 2020
- [96]. <https://ophtalmologie.pro/keratite-disciforme/>. Consulté le 5 octobre 2020.
- [97]. 97 : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100020.html. Consulté le 6 octobre 2020.
- [98]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
- [99]. Bourdon-Lanoy E, Barbarot S, Hadj-Rabia S, Tesici A, Hamel D, De Prost Y, et al. C38 - Syndrome de Kaposi-Juliusberg de l'enfant : étude rétrospective de 38 cas. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2005;132:25.
- [100]. Reguiaï Z. Dermatite atopique de l'adulte : présentation clinique, complications et comorbidités. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2017;144:VS15-22.
- [101]. Micali G, Lacarrubba F. Eczema Herpeticum. N Engl J Med. 17 août 2017;377(7):e9.
- [102]. Casassa EA, Nicol P, Viraben R, Gaudin C, Bulai Livideanu C, Mengelle C, et al. Herpès chronique périnéal résistant à l'aciclovir révélateur d'une leucémie lymphoïde chronique. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2018;145(3):182-6.
- [103]. Monfort L, Nicolas J-C. Diagnostic virologique d'une infection herpétique. Rev Fr Lab. janv 1997;1997(290):107-9.
- [104]. Vauloup-Fellous C. Herpès génital et grossesse : outils du diagnostic virologique. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues

- obstétriciens français (CNGOF). Gynécologie Obstétrique Fertilité. déc 2017;45(12):655-63.
- [105]. Milpied B, Janier M, Timsit J, Spenatto N, Caumes E, Chosidow O. Herpes génital. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2016;143(11):729-33.
- [106]. https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/mnastir111109/karray.pdf. Consulté le 06 octobre 2020
- [107]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-05/rapport_hvzv_me_vd.pdf. consulté le 09 octobre 2020.
- [108]. N.Houhou-Fidouh., *Recherche des virus Herpes simplex 1 et 2 Diagnostic direct*. Annales de Dermatologie et vénéréologie, 2003(130): 672-3.
- [109]. Singh A, Preiksaitis J, Romanowski B. The Laboratory Diagnosis of Herpes Simplex Virus Infections. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(2):92-8.
- [110]. <https://virology-online.com/viruses/HSV5.htm>. Consulté le 18 octobre 2020.
- [111]. Milpied B, J.M., Derancourt CH , Verret J.-L , Caumes E , Bouscra et la section MST de la SFD, *Herpès génital*. Annales de Dermatologie et de vénéréologie, 2006(133): 2S28-30 2S28.
- [112]. Warren T. Serologic Testing to Diagnose Herpes Simplex Virus Infections. J Nurse Pract. sept 2005;1(2):84-90.
- [113]. Legoff J, Aymard M, Braig S, Ramel F, Dreno B, Bélec L, et al. Quelle place pour la sérologie herpétique dans l'herpès genital ? Presse Médicale. sept 2008;37(9):1251-60.
- [114]. Item 84 – Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux. Ann Dermatol Vénéréologie. oct 2012;139(11):A15-21.
- [115]. Cole S. Herpes Simplex Virus. Nurs Clin North Am. sept 2020;55(3):337-45.
- [116]. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/herpes-labial/consultation-traitement-evolution>. Consulté le 24 octobre 2020.
- [117]. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/herpes-genital.html>. Consulté le 24 octobre 2020.

- [118]. Laurent, SÈVE Pascal, KODJIKIAN. *Oeil et Maladies systémiques*. Lavoisier, 2013, pages 312-316
- [119]. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/meningites-meningo-encephalites-ladulte-lenfant>. Consulté le 27 octobre 2020.
- [120]. Berroir S, Henry C. Encéphalite herpétique due au virus herpès simplex de type 2. *Prat Neurol - FMC*. déc 2011;2(4):264-7.
- [121]. Jouffroy A, Desrousseaux F, Juret A, Mohebi A, Harboun M. Une méningo-encéphalite herpétique à Herpès Simplex Virus de type 2 chez une patiente de 91 ans. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. oct 2018;18(107):309-13.
- [122]. <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-201/Encephalites-virales>. Consulté le 29 octobre 2020.
- [123]. Stahl JP. Les méningo-encéphalites herpétiques. *Pathol Biol*. oct 2002;50(8):469-71.
- [124]. Binetruy C, Deback C, Roubaud-Baudron C, Agut H, Bricaire F, Bossi P. Méningite herpétique chez 11 patients. *Médecine Mal Infect*. mars 2008;38(3):141-5.
- [125]. El Mekkaoui A, Maaroufi C, Hammas N, Squalli Houssaini T, Amarti A, Ibrahimi A, et al. Œsophagite herpétique révélée par une hémorragie digestive haute. *Acta Endosc*. oct 2011;41(5):258-61.
- [126]. Dekeyser S, El Nady M, Diaz E, Cassagnou M, Descamps D. Diagnostic d'œsophagite herpétique à HSV1 chez le sujet immunocompétent par PCR (Herpès Consensus Générique® – Argène). À propos de six cas. *Pathol Biol*. févr 2009;57(1):101-6.
- [127]. Mihalcea-Danciu M, Ellero B, Gandoin M, Harlay M-L, Schneider F, Bilbault P. Hépatite herpétique avec syndrome d'activation macrophagique chez un patient immunocompétent. *Rev Médecine Interne*. déc 2014;35(12):823-6.
- [128]. Kluger N, Boutboul D, Molinari E, Haroche J, Rozenberg F, Amoura Z, et al. Hépatite aiguë lors d'une primo-infection à Herpès simplex virus 2 chez un malade atteint d'un lupus érythémateux disséminé. *Ann Dermatol Vénéréologie*.

- avr 2007;134(4):369-73.
- [129]. Guery B, Descrivan T, Georges H, Legout L, Leroy O, Viget N, et al. Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent. *Réanimation*. mai 2004;13(3):226-37.
 - [130]. Luyt C, Combes A, Nieszkowska A, Chastre J. Infections respiratoires à virus herpes simplex en réanimation. *Réanimation*. juin 2007;16(3):219-25.
 - [131]. Renesme L. Herpès néonatal : épidémiologie, manifestations cliniques et prise en charge. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF). *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. déc 2017;45(12):691-704.
 - [132]. Allen, Upton D, et Joan L Robinson. « La prévention et la prise en charge des infections par le virus de l'herpès simplex ». *Paediatrics & Child Health* 19, n° 4 (avril 2014): 207-12.
 - [133]. <https://www.cpsp.cps.ca/uploads/publications/AR-virus-herpes-simplex-neonatal.pdf> . Consulté le 02 novembre 2020-11-2020
 - [134]. Rochefort J, Hervé G, Agbo-Godeau S. Manifestations orales de l'érythème polymorphe : présentation de cas cliniques. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 1 avr 2016;22(2):137-43.
 - [135]. Benyahya I, Kissi L, Guessous K. Erythème polymorphe : à propos de 3 cas cliniques. *Actual Odonto-Stomatol*. 1 sept 2007;(239):261-75.
 - [136]. www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-8/597.html. consulté le 03 novembre 2020
 - [137]. Pasquier, Christophe, Jérôme Grosjean, Danielle Clavé, et Maryse Archambaud. *Bactériologie et virologie pratique*. De Boeck Supérieur, 2017. Page 224.
 - [138]. Janković J, Djekic L, Dobričić V, Primorac M. Evaluation of critical formulation parameters in design and differentiation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) for oral delivery of aciclovir. *Int J Pharm*. 30 janv 2016;497(1):301-11.
 - [139]. Warrell, David A., Edward J. Benz Jr, Timothy M. Cox, et John D. Firth. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press, 2003. page 330
 - [140]. Mondal D. Valacyclovir. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet].

- Elsevier; 2016. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383994005>
- [141]. M. Moulin, A.C., *Abrégé de pharmacologie*: 296-297
- [142]. Faou, A. Le. *Précis de virologie humaine*. Doin, 2012.
- [143]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398742>. Consulté le 5 novembre 2020.
- [144]. Mondal D. Penciclovir In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2016. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012801238399398X>
- [145]. Pozzetto, Bruno. *Infections nosocomiales virales et à agents transmissibles non conventionnels*. John Libbey Eurotext, 2001. Page 397
- [146]. Serge, KIRKIACHARIAN. *Guide de chimie médicinale et médicaments*. Lavoisier, 2010. Page 697
- [147]. Beaulieu D, Burnouf M, Plantier F, Régnier S, Lacau Saint-Guily J, Avril MF, et al. Traitement d'une condylomatose orale extensive par cidofovir intralésionnel chez un malade infecté par le VIH. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 avr 2008;135(4):307-11.
- [148]. <https://www.uptodate.com/contents/cidofovir-an-overview> consulté le 06 novembre 2020.
- [149]. Mondal D. Cidofovir. In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2016. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383994029>
- [150]. Mondal D. Foscarnet In: Reference Module in Biomedical Sciences [Internet]. Elsevier; 2016. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383994042>
- [151]. http://santedoc.com/medicaments/antiviraux/foscarnet.html#mecanisme_action_antiviral. Consulté le 6 novembre 2020.
- [152]. Malkin JE. Place des antirétroviraux en 2000 dans le traitement et la prévention de l'infection herpétique. *Pathol Biol*. 1 oct 2002;50(8):477-82.
- [153]. Rubin, Robert H., et Lowell S. Young. *Clinical Approach to Infection in the*

Compromised Host. Springer, 2013. Page 471.

- [154]. Traitement des infections à Herpes simplex virus en 2016. *Option/Bio*. 1 avr 2017;28(559):22-3.
- [155]. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010303.pdf> consulté le 06 novembre 2020
- [156]. <https://www.vidal.fr/Medicament/zelitrex-18064-pharmacocinetique.htm>. Consulté le 6 novembre 2020.
- [157]. Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on the Treatment of Genital Herpes. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 1 janv 2009;100(1):22-32.
- [158]. Lemerancier V, Tod M, Garraffo R, Petitjean O. Pharmacocinétique et pharmacodynamie du valaciclovir et du famciclovir. *Médecine Mal Infect*. 1 juill 2000;30(7):455-67.
- [159]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542180/>. Consulté le 6 novembre 2020.
- [160]. MACP, John E. Bennett, MD, Raphael Dolin MD, et Martin J. Blaser MD. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences, 2014.page 554
- [161]. Fillet A-M. Chimiothérapie anti-herpes simplex virus et virus de la varicelle et du zona. *Rev Fr Lab*. 1 sept 1998;1998(305):35-9.
- [162]. Item 84 – Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 nov 2008;135(11, Supplément):F18-24.
- [163]. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12702.pdf>. Consulté le 10/10/2020.
- [164]. Bertholom C. Traitement et prévention des infections herpétiques : nouveaux antiviraux et vaccins. *Option/Bio*. 1 juill 2015;26(530):16-7.
- [165]. M J-M. Herpès génital : un vaccin aux essais. *Rev Francoph Lab*. 1 avr 2017;2017(491):8.
- [166]. Egan K, Hook LM, LaTourette P, Desmond A, Awasthi S, Friedman HM. Vaccines to prevent genital herpes. *Transl Res*. 1 juin 2020; 220: 138-52.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 387

سنة : 2020

الهربس الجلدي والمخاطي: التشخيص، العلاج والوقاية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة كوثر الكميحي
المزداة في 19 مارس 1991 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الأسكلوفير؛ التشخيص؛ الهربس؛ العدوى؛ الوقاية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة مريمة الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة