

# PHARMA CLINICS

## COMMENT JE TRAITE...

### un herpès labial récurrent

L. PETIT (1), C. BRAHAM (2), A.F. NIKKELS (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4, 5), G.E. PIÉRARD (6)

**RÉSUMÉ :** L'herpès labial récurrent est une affection fréquente. Il fait suite à la réactivation du virus herpétique (HSV1 et plus rarement HSV2) au niveau du ganglion de Gasser. Le traitement et la prévention de l'herpès labial récurrent font classiquement appel à des agents antiviraux spécifiques. Les résultats spectaculaires obtenus chez les patients immunodéprimés sont beaucoup moins convaincants chez des sujets par ailleurs sains. D'autres voies prospectives de thérapeutique sont à l'étude utilisant des lipopeptides et des moyens physiques induisant une modification du pH cutané.

L'herpès cutanéomuqueux est spécifique de l'Homme et est très fréquent. Ses manifestations obéissent à une séquence particulière impliquant la primo-infection, la latence et les récurrences multiples (1, 2). Les atteintes viscérales sont heureusement beaucoup plus rares (3, 4). L'agent responsable est un *Herpes simplex virus* (HSV), virus à ADN de 150 à 200 nm dont deux types, HSV1 et HSV2, sont différenciés par des caractéristiques structurelles et épidémiologiques. Cependant, ils partagent de nombreux antigènes en commun et il existe un grand degré d'homologie entre leurs génomes. HSV1 infecte plutôt la partie supérieure du corps. La transmission interhumaine se fait par contact direct avec des lésions herpétiques et, plus fréquemment, par la salive de porteurs sains. HSV2 est responsable de l'herpès génital, maladie sexuellement transmise, et de l'herpès du nouveau-né contaminé lors du passage de la filière génitale (5). Cette distinction n'est pas absolue car HSV1 peut être isolé de lésions génitales et HSV2 de lésions labiales.

#### HISTOIRE D'UNE INFECTION

La primo-infection herpétique à un sérotype viral n'est pas immunisante à l'égard de l'autre sérotype. Celle qui est à l'origine de l'herpès labial récurrent passe le plus souvent inaperçue. Elle peut cependant se manifester comme une gingivo-stomatite aiguë. Elle est due à HSV1 et survient le plus souvent chez l'enfant entre les âges de 6 mois et 4 ans. Après une incubation de

#### HOW I TREAT ... RECURRENT HERPES LABIALIS

**SUMMARY :** Recurrent herpes labialis is a frequent disorder. It occurs following the reactivation of the Herpesvirus (HSV1 and more rarely HSV2) inside the Gasser ganglion. Treatment and prevention of recurrent labial herpes are targeted by specific antiviral agents. Spectacular benefits obtained in the immunocompromised patients are less convincing in otherwise healthy subjects. Other prospective ways of therapy are under consideration, including lipopeptides and physical means aiming at modifying the cutaneous pH.

**KEYWORDS :** *Herpes simplex - Herpes labialis - Aciclovir - Lipopeptide - Skin pH*

2 à 12 jours, des algies, une dysphagie et une hypersialorrhée apparaissent dans un contexte de malaise général avec hyperthermie souvent au-delà de 39°C. Les gencives sont tuméfiées et saignantes. Des érosions aphtoides grisâtres se développent sur la muqueuse buccale. Elles sont serties d'un liséré rouge, deviennent coalescentes en ulcérations polycycliques et se recouvrent d'un enduit diptéroïde. Quelques vésicules groupées en bouquet et devenant croûteuses apparaissent sur les lèvres ou le menton. L'haleine est fétide et l'alimentation quasiment impossible. Des adénopathies cervicales et sous-maxillaires sont sensibles et fréquentes. Malgré ces caractères cliniques impressionnants, l'évolution est favorable en 5 à 15 jours. Le diagnostic différentiel est parfois difficile à élucider avec un syndrome de Stevens Johnson, une aphthose et une stomatite candidosique ou à virus Coxsackie.

Après la primo-infection herpétique, le virus disparaît rapidement des lésions cutanéomuqueuses. Cependant, après cheminement dans le nerf sensitif, il se cantonne dans le ganglion sensitif correspondant (ganglion de Gasser du trijumeau pour HSV1 et ganglion sacré pour HSV2) où il reste quiescent en apparence (2, 6). La transcription du génome viral semble cependant permanente, mais elle n'aboutit pas à l'expression des protéines virales. Sous des influences diverses, cet état de latence peut être rompu et, par voie axonale centrifuge, le virus retourne coloniser le territoire cutanéomuqueux qui avait été le site de la primo-infection, en y provoquant des lésions plus limitées. Ces épisodes sont volontiers récidivants. L'herpès récurrent peut siéger dans diverses localisations, mais pour une personne donnée, la récurrence a lieu au

(1) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Recherche, (4) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire (6) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.  
(2) Assistant clinique, (5) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

même endroit, déterminé par le siège de la primo-infection herpétique. Cet herpès récurrent est très peu accessible aux antiviraux actuels qui sont incapables de détruire le virus dans son repaire ganglionnaire. L'herpès de réinoculation chez un sujet préalablement séropositif ressemble cliniquement à une récurrence.

La sévérité de la primo-infection herpétique et la survenue de récurrences dépendent de la qualité des défenses immunitaires, principalement celles de type cellulaire. Celles-ci impliquent les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi que les cellules NK. L'inhibition de la fonction de présentation des cellules de Langerhans par les rayonnements ultraviolets peut expliquer les récurrences herpétiques lors des expositions solaires. Le rôle protecteur de la réponse humorale semble moins important. En effet, des anticorps spécifiques sont synthétisés au cours de la primo-infection, mais leur taux n'est pas modifié par les récurrences qui peuvent survenir malgré un titre élevé. La survenue d'infection herpétique grave et chronique est favorisée par l'existence d'un déficit de l'immunité cellulaire (lymphome, dermatite atopique, désordre de la kératinisation, corticothérapie générale, chimiothérapie antitumorale, syndrome immunodéficitaire acquis, déficit immunitaire génétique).

## HERPÈS LABIAL RÉCURRENT

La très vaste majorité de la population adulte héberge l'HSV à l'état latent et est donc potentiellement à risque de récurrences virales à expression clinique. Cependant, seule une minorité (20 % environ) de sujets sont victimes de récurrences, sans doute à la faveur d'une défaillance transitoire de l'immunité cellulaire contrôlant l'état de latence virale (7-10). Des facteurs déclenchants interviennent volontiers (11-15). Les plus fréquemment impliqués sont

TABLEAU I. FACTEURS DE RÉCURRENCE HERPÉTIQUE

Infektions	Méningite cérébrospinale Pneumonie à pneumocoque Erysipèle Grippe Autres viroses
Physique	Ultraviolets (herpès solaire)
Hormonal	Menstruations (herpès cataménial)
Chirurgical	Avulsion dentaire Neurochirurgie (névralgie du trijumeau)
Grossesse	Rôle de l'immunodépression ?
Psychosomatique	Stress Causes psychologiques Fatigue
Médicaments immunosuppresseurs	

présentés dans le tableau I. L'herpès cataménial et l'herpès solaire ou du skieur en sont des exemples bien connus.

Le génome viral se transmet d'une cellule à l'autre jusqu'à la région cutané-muqueuse où a lieu la réplication. La survenue de lésions cliniquement visibles dépend de la quantité de virus, de son type et de la rapidité de la réponse immunitaire envers le virus. La libération subclinique du virus est vraisemblablement beaucoup plus fréquente que l'herpès récurrent et représenterait le mode de transmission principal (16). La fréquence des récurrences herpétiques serait proportionnelle au nombre de neuromes infectés dans le ganglion (17, 18).

Les symptômes fonctionnels et généraux des récurrences herpétiques sont moins bruyants que ceux de la primo-infection. Une sensation de cuisson, des picotements ou du prurit au niveau d'une macule érythémateuse précèdent de quelques heures l'apparition de vésicules en tête d'épingle, groupées en bouquet (fig. 1), qui confluent en formant une bulle, puis se rompent laissant place à une érosion suivie d'une croûte (fig. 2) qui s'élimine enfin. L'évolution de ce qui est communément appelé bouton de fièvre est de 7 à 10 jours si elle n'est pas prolongée par des traitements locaux intempestifs, notamment des dermocorticoïdes. Il persiste parfois une macule érythémateuse ou pigmentée qui s'atténue progressivement. Les signes généraux d'accompagnement sont exceptionnels et discrets correspondant à un fébricule et de petites adénopathies.

Dans quelques cas, l'herpès est suivi d'un érythème polymorphe susceptible lui aussi de récidiver à chaque poussée (19). En fait, l'herpès est la cause identifiée la plus fréquente de l'érythème polymorphe récidivant.



Fig. 1. Herpès labial récurrent dans sa phase initiale vésiculeuse



Fig. 2. Herpès labial bipolaire dans sa phase tardive pustulo-croûteuse.

## DIAGNOSTIC

L'aspect clinique est très souvent typique pour assurer un diagnostic de certitude. La mise en évidence du virus est cependant nécessaire dans certaines situations en fonction de la personne atteinte (femme enceinte, nouveau-né, immunodéprimé), de la sévérité du tableau clinique ou de ses caractères atypiques; HSV peut être détecté par des techniques permettant un diagnostic rapide (20). Le cytodagnostic de Tzanck sur un frottis repose sur la mise en évidence de l'effet cytopathogène du virus responsable d'un oedème cytoplasmique, de cellules multinucléées, et d'inclusions intranucléaires. La méthode est simple et rapide, mais son interprétation est parfois difficile. Elle ne permet pas de distinguer les HSV du virus varicelle-zona (VZV). L'examen immunopathologique détecte certains antigènes viraux avec des anticorps monoclonaux. Il est rapide, spécifique et permet la distinction entre HSV1, HSV2 et VZV (20-25). La microscopie électronique est très peu pratiquée car coûteuse et ne différenciant pas HSV des autres Herpès virus. La détection de l'ADN viral par hybridation *in situ* ou PCR est une technique spécifique extrêmement sensible mais exposant au risque de faux positifs (17). La sérologie n'a de valeur que dans la primo-infection, révélant une séroconversion entre deux prélèvements réalisés à deux semaines d'intervalle. Les techniques sérologiques de routine ne permettent pas de discriminer les anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2 (20). La culture virale est la technique de référence en recherche virologique. En pratique, elle est cependant très difficile à réaliser car le virus, qui est très labile, nécessite un milieu de transport adapté. La lecture des résultats sur culture cellulaire se fait après quelques jours.

## TRAITEMENT DE LA PRIMO-INFECTIION ET DES RÉCURRENCES

L'aciclovir, nucléoside cyclique ayant une affinité élective pour la thymidine kinase virale, a apporté un progrès décisif dans le traitement des formes graves de l'herpès (26). Cette chimiothérapie antivirale spécifique (Zovirax<sup>®</sup>, GSK), disponible par voie intraveineuse, orale et topique cutanée et ophthalmique, a supplanté et pratiquement rendu caduques la plupart des autres médications anciennes. D'autres antiviraux incluant le famciclovir (Famvir<sup>®</sup>, Novartis) et le valaciclovir (Zelitrex<sup>®</sup>, GSK) sont également actifs. Dans toutes les formes cliniques et pour tout antiviral, seul un traitement instauré précocement a une chance d'influencer favorablement les signes cliniques (10). Le mode d'administration est fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Chez la femme enceinte, aucun risque malformatif dû au traitement par aciclovir n'est connu, mais il est préférable de l'éviter pendant le premier trimestre de la grossesse.

La demi-vie de l'aciclovir oral est très brève, nécessitant 5 prises quotidiennes régulièrement espacées. Ce médicament à la dose de 5×5 mg/kg/j pendant 7 jours entraîne rapidement la disparition du virus au niveau des lésions de primo-infection herpétique (26). La durée de portage viral est réduite et la difficulté à s'alimenter est moins longue avec une résolution plus rapide des lésions cliniques. Cependant, ce traitement n'est pas nécessaire et recommandé chez les enfants par ailleurs sains (17, 26). Le problème d'éventuelles récurrences n'est pas résolu par l'emploi des antiviraux.

Seul l'aciclovir, dans sa présentation Zovirax<sup>®</sup>, a été testé pour traiter l'érythème polymorphe récidivant lié à l'herpès. Lorsque le traitement est débuté alors que l'herpès est déjà présent, l'érythème polymorphe n'est pas prévenu. En revanche, un traitement continu par aciclovir à la dose de 400 mg deux fois par jour pendant 6 mois est efficace sur la prévention des poussées d'érythème polymorphe.

Chez le patient immunodéprimé, des résultats spectaculaires ont été rapportés avec l'aciclovir. Chez les patients greffés, on assiste à une diminution nette des trois paramètres habituels d'évaluation qui sont les durées du portage viral, de la douleur et des signes cliniques.

## PRÉVENTION DES RÉCURRENCES

La prévention des récurrences herpétiques reste difficile et aléatoire. Quelques mesures

préventives doivent être respectées. Les sujets à risque (nouveau-nés, immunodéprimés) doivent éviter tout contact avec un sujet ayant un herpès récent.

Dans les formes mineures, l'application topique d'un antiseptique tel que la polyvidone iodée (Iso-Betadine®, Asta Medica) est suffisante. Les topiques antiviraux, en particulier l'aciclovir, l'idoxuridine, le penciclovir, la vidarabine, l'adénine arabinoside et le foscarnet n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure sur les lésions cutanées, le gain en terme de durée de cicatrisation ne dépassant pas 2 jours en moyenne pour une durée de l'épisode allant habituellement de 7 à 10 jours.

Alors qu'un écran solaire peut s'avérer utile (28), les antiviraux topiques et oraux dans l'indication de l'herpès solaire sont globalement décevants malgré certains succès ponctuels (29). Le traitement des poussées sévères par aciclovir oral ( $5 \times 200$  mg/j pendant 5 jours) n'a d'intérêt que s'il est débuté très rapidement (30). La prise continue et prolongée d'aciclovir doit être discutée en fonction de la fréquence et de l'importance des récurrences ou devant un érythème polymorphe récidivant secondaire à un herpès et particulièrement invalidant. Le valaciclovir oral ( $2 \times 500$  mg/j pendant 5 jours) et le famciclovir oral (125 mg/j pendant 5 jours) pourraient également être efficaces dans le traitement des récurrences et la prévention des récidives. La balance entre le coût et le bénéfice escompté doit toujours être évaluée avec circonspection.

Différents vaccins sont en cours d'évaluation, non seulement pour prévenir l'infection à HSV chez les sujets séronégatifs, mais également pour empêcher les récurrences. Les résultats restent décevants chez l'homme (10).

La prévention des récurrences herpétiques par aciclovir oral a été démontrée chez les patients immunodéprimés, particulièrement en phase aiguë chez les leucémiques et les greffés de moelle. Si l'aciclovir est indiscutablement utile dans les situations d'immunodépression aiguë, son intérêt chez l'immunodéprimé chronique est plus aléatoire. En particulier, il n'y a pas d'argument très convaincant pour l'utilisation systématique au long cours d'aciclovir chez le sujet séropositif pour le VIH.

Les formes d'herpès résistantes à l'aciclovir restent exceptionnelles et n'ont été observées que chez l'immunodéprimé. Le foscarnet (Foscavir®, Astra-Zeneca) est le traitement de choix de ces formes résistantes. Le traitement préventif par foscarnet, après traitement curatif par ce médicament, chez des malades ayant un herpès

résistant à l'aciclovir diminue les récurrences. La restauration de l'immunité chez les sujets séropositifs pour le VIH traités par trithérapie permet souvent de vaincre également la résistance de HSV à l'aciclovir.

## TRAITEMENTS PROSPECTIFS DES RÉCURRENCES

Il semble possible de réduire la sévérité des récurrences herpétiques par l'emploi de moyens non médicamenteux. Le principe consiste à modifier le pH cutané en site atteint par un mécanisme similaire à celui utilisé dans l'ionophorèse. Le stylo Herpifix® (C+K Electronic) est conçu à cet effet. Il délivre au contact avec la peau un courant électrique de faible intensité qui est pratiquement imperceptible. Le cycle répliquatif du virus serait inhibé ainsi que l'atteinte cytopathogène qui l'accompagne. Le patient qui acquiert ce petit instrument de la taille d'un stylo doit l'utiliser dès la survenue des dysesthésies annonciatrices de l'herpès récurrent.

Des agents chimiques de la famille des lipopeptides pourraient agir en bloquant le largage des virus par les cellules infectées (31). Le site d'action pharmacologique est donc totalement différent de celui des antiviraux spécifiques.

## RÉFÉRENCES

1. Jarrat M.— Herpes simplex infection. *Arch Dermatol*, 1983, **119**, 99-103.
2. Pereira FA.— Herpes simplex, evolving concepts. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **35**, 503-520.
3. Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, et al.— Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol*, 1996, **49**, 243-248.
4. Aghazarian S, Nikkels AF, Grodos J, et al.— Occult genital herpes presenting as an endometrial infection detected at delivery. A report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Vener*, 1997, **9**, 276-282.
5. Nikkels AF, Piérard GE.— Approche factuelle du traitement de l'herpès génital. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 430-437.
6. Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJ.— Mechanisms of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J Virol*, 1996, **70**, 5051-5060.
7. Young TB, Rimm EB, D'Alessio DJ.— Cross-sectional study of recurrent herpes labialis. Prevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*, 1988, **127**, 612-625.
8. Gibson JJ, Hornung CA, Alexander GR, et al.— A cross-sectional study of herpes simplex virus type 1 and 2 in college students, occurrence and determinants of infection. *J Infect Dis*, 1990, **162**, 306-312.
9. Simmons A.— An open-label study conducted to evaluate the efficacy of Betadine cold sore paint. *Dermatology*, 1997, **195** Suppl 2, 85-88.

10. Nikkels AF, Piérard GE.— Treatment of muco-cutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* (sous presse).
11. Gonik B, Loo LS, Bigelow R, et al.— Influence of menstrual cycle variations on natural killer cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity to cells infected with herpes simplex virus. *J Reprod Med*, 1985, **30**, 493-496.
12. Perna JJ, Mannix ML, Rooney JF, et al.— Reactivation of latent herpes simplex virus infection by ultraviolet light, a human model. *J Am Acad Dermatol*, 1987, **17**, 473-478.
13. Schmidt DD, Schmidt PM, Crabtree BF, et al.— The temporal relationship of psychosocial stress to cellular immunity and herpes labialis recurrences. *Fam Med*, 1991, **23**, 594-599.
14. Dalkvist J, Wahlin TB, Barstch E, et al.— Herpes simplex and mood, a prospective study. *Psychosom Med*, 1995, **57**, 127-137.
15. Padgett DA, Sheridan JF, Dorne J, et al.— Social stress and the reactivation of latent herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**, 7231-7235.
16. Scott DA, Coulter WA, Lamey PJ.— Oral shedding of herpes simplex virus type 1, a review. *J Oral Pathol Med*, 1997, **26**, 441-447.
17. Lekstrom-Himes JA, Pesnicak L, Straus SE.— The quantity of latent viral DNA correlates with the relative rates at which herpes simplex virus types 1 and 2 cause recurrent genital herpes outbreaks. *J Virol*, 1998, **72**, 2760-2764.
18. Sawtell NM.— The probability of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. *J Virol*, 1998, **72**, 6888-6892.
19. Hamdi D, Arrese Estrada J, Cornil F, et al.— L'érythème polymorphe et sa relation avec l'herpès simplex I et II. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 70-74.
20. Nikkels AF, Hermanns-Le T, Nikkels-Tassoudji N, et al.— Diagnostic des infections cutanées par les Herpes virus de types simplex et varicelle-zona. *Rev Med Liège*, 1993, **48**, 401-405.
21. Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, et al.— Comparative immunohistochemical study of herpes simplex and varicella-zoster infections. *Virchows Archiv A*, 1993, **422**, 121-126.
22. Nikkels AF, Debrus S, Delvenne P, et al.— Viral glycoproteins in Herpesviridae granulomas. *Am J Dermatopathol*, 1994, **16**, 588-592.
23. Nikkels AF, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, et al.— Low-productive alpha-Herpesviridae infection in chronic lichenoid dermatoses. *Dermatology*, 1998, **196**, 442-446.
24. Nikkels AF, Piérard GE.— Chronic herpes simplex virus type I glossitis in an immunocompromised man. *Br J Dermatol*, 1999, **140**, 343-346.
25. Nikkels AF, Frere P, Rakic L, et al.— Simultaneous reactivation of herpes simplex virus and varicella zoster virus in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Dermatology*, 1999, **199**, 361-364.
26. Nikkels AF, Piérard GE.— Current treatments of muco-cutaneous herpes simplex virus infections. *Current Med Chem Anti Infect Ag*, 2002, **1**, 83-98.
27. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al.— Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children, a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*, 1997, **314**, 1800-1803.
28. Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, et al.— Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet*, 1991, **338**, 1419-1422.
29. Spruance SL, Hamill ML, Hoge WS, et al.— Acyclovir prevents reactivation of herpes simplex labialis in skiers. *JAMA*, 1988, **260**, 1597-1599.
30. Spruance SL.— Prophylactic chemotherapy with acyclovir for recurrent herpes simplex labialis. *J Med Virol Suppl*, 1993, **1**, 27-32.
31. Razafindralambo H, Popineau Y, Deleu M, et al.— Surface-active properties of surfactin/iturin mixtures produced by *Bacillus subtilis*. *Langmuir*, 1997, **13**, 6026-6031.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. GE Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.