

COMMENT JE TRAITE...

L'INFECTION NÉONATALE HERPÉTIQUE : PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE CHEZ LA MÈRE ET LE NOUVEAU-NÉ

HORION L (1), FRERE J (2), PIELTAIN C (3), DRESSE M-F (4)

RÉSUMÉ : L'infection néonatale à herpès simplex virus (HSV) est une pathologie peu courante, mais grevée d'un taux élevé de morbi-mortalité. Cette pathologie peut se présenter sous différentes formes avec une symptomatologie variable, surtout en période néonatale menant à l'errance diagnostique. Pourtant, la rapidité de l'instauration du traitement antiviral conditionne la diminution du risque de séquelles. Au vu de la transmission importante en période péri-natale, la prévention et la prise en charge chez la femme enceinte sont des points importants qui seront abordés au cours de cet article.

MOTS-CLÉS : *Herpès simplex virus (HSV) - Infection - Néonatal - Traitement - Prévention*

NEONATAL HERPES INFECTION : PREVENTION AND THERAPEUTIC MANAGEMENT IN MOTHER AND NEWBORN

SUMMARY : Neonatal herpes simplex virus (HSV) infection is an uncommon disease, but one with a high rate of morbidity and mortality. The disease may present with different features and variable symptoms, particularly during the neonatal period, which can lead to misdiagnosis. It is yet crucial to initiate antiviral treatment rapidly in order to reduce the risk of sequelae, and therefore it is important to identify this infection promptly. Furthermore, given that the disease is transmitted most frequently during the perinatal period, this article will discuss the prevention and management of the disease in pregnant women.

KEYWORDS : *Herpes simplex virus (HSV) - Infection - Neonatal - Treatment - Prevention*

INTRODUCTION

L'infection néonatale à herpès simplex virus (HSV) concerne 1 cas sur 3.000 à 20.000 naissances vivantes. Elle se transmet le plus couramment en période périnatale lors de la naissance (85 %). Les contaminations *in utero* (5 %) et post-natales (10 %) sont plus rares (1). Les manifestations cliniques, excepté dans la forme congénitale, peuvent se présenter selon trois modalités : la forme cutanéomuqueuse avec ou sans kérato-conjonctivite, l'atteinte méningo-encéphalique ou la forme disséminée, dont le risque de morbi-mortalité va crescendo selon les trois formes. (1-2-3)

Il est important de se rappeler que c'est une maladie grave, et il est dès lors essentiel d'en reconnaître les différentes formes cliniques afin d'établir un diagnostic et une prise en charge rapides de façon à réduire le risque de séquelles à long terme (1-3).

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un nouveau-né prématuré de 35 semaines et 1/7, macrosome (PN à 4.070 gr, soit P99 selon intergrowth-21) (4) de sexe féminin, né suite à une mise en travail spontané sans facteur de risque identifié. La grossesse est marquée par un diabète de type 1 déséquilibré. La maman rapporte avoir reçu un traitement antiviral environ 6 semaines avant l'accouchement pour une récurrence d'herpès génital. L'enfant est admis en néonatalogie au vu de la prématurité tardive et d'une tachypnée transitoire. Au vu du diabète de la mère, il bénéficie d'une surveillance glycémique rapprochée. Son évolution est marquée par la survenue d'une hypoglycémie sévère (18 mg/dl) symptomatique et par un syndrome apnéique persistant nécessitant le maintien d'une CPAP durant 4 jours. Une infection materno-foetale est suspectée et une antibiothérapie est instaurée après réalisation d'un bilan bactériologique.

À J9, des vésicules apparaissent au-dessus de l'oreille gauche (Figure 1). Une recherche d'HSV par «Polymerase Chain Reaction» (PCR) est réalisée sur les vésicules et un traitement empirique par aciclovir ainsi que flucloxacilline est initié. L'HSV est identifié au niveau cutané et le bilan est complété par une ponction lombaire qui s'avèrera traumatique et dont la PCR HSV revient également positive. Malgré une clinique

(1) Assistante de pédiatrie, CHR Citadelle, l'Hôpital des Bruyères (CHU), Liège, Belgique.

(2) Service d'inféctiologie pédiatrie, CHR Citadelle, l'Hôpital des Bruyères (CHU), Liège, Belgique.

(3) Service de néonatalogie et pédiatrie, l'Hôpital des Bruyères (CHU), Liège, Belgique.

(4) Service d'hémo-oncologie-pédiatrie, CHR Citadelle, l'Hôpital des Bruyères (CHU), Liège, Belgique.

Figure 1. Vésicules herpétiques au-dessus de l'oreille gauche



rassurante, une méningite herpétique néonatale ne peut être écartée. Le traitement intraveineux par aciclovir est donc poursuivi durant 21 jours, suivi d'un relais oral à dose prophylactique durant 6 mois. Dans le décours de l'hospitalisation, une IRM cérébrale et un encéphalogramme sont réalisés et reviennent normaux. À l'âge de 6 mois, l'enfant présente un développement psychomoteur normal pour son âge.

DISCUSSION

Nous présentons donc le cas d'un nouveau-né qui a présenté une infection herpétique initialement cutanéomuqueuse liée probablement à une contamination périnatale. Cependant, le bilan ne peut exclure une atteinte du système nerveux central (SNC) malgré l'absence de signes cliniques.

CLASSIFICATION

La classification existante des infections HSV décrit trois types d'atteinte : la forme cutanéomuqueuse (SEM), l'atteinte isolée du SNC et la forme disséminée. Cette classification a un intérêt pronostic et thérapeutique. La forme cutanéomuqueuse représente 45 % des cas, elle a le meilleur pronostic. Classiquement, les pre-

mières lésions apparaissent entre 10 et 12 jours de vie. Il n'y a pas d'atteinte organique ou nerveuse, mais, en l'absence de traitement efficace et précoce, elle peut être rapidement évolutive vers une forme plus sévère. L'atteinte du SNC représente environ 30 % des cas. Son apparition est habituellement un peu plus tardive que dans la forme SEM, soit entre 2 et 3 semaines de vie. Les signes peuvent être focaux ou généralisés (convulsions, difficultés alimentaires, léthargie...), mais le nouveau-né peut être aussi asymptomatique dans les premiers jours d'évolution, rendant le diagnostic difficile. Des lésions cutanées concomitantes surviennent dans 60 à 70 % des cas. La mortalité varie entre 3 et 15 % selon les références. La morbidité peut être sévère, allant d'un retard de développement mineur aux déficits cognitifs au long terme (5). Un bilan par un électroencéphalogramme ainsi qu'une imagerie cérébrale est recommandée. Pour ces deux formes, il faut avoir à l'esprit que l'infection peut débuter dans les six premières semaines de vie. La dernière forme est l'atteinte disséminée, représentant 25 % des cas, qui se présente habituellement comme un sepsis (insuffisances respiratoire et/ou hépatique et coagulation intravasculaire disséminée), survenant durant la première semaine de vie. En dépit d'un traitement adapté, la mortalité peut atteindre 30 % (1, 2).

Cette classification s'applique aux voies de transmissions les plus fréquentes, à savoir, la voie périnatale et la voie post-natale représentant respectivement 85 % et 10 % des contaminations. Au vu de la faible contamination in utero (5 %), cette forme n'est pas discutée dans cet article.

DIAGNOSTIC ET PRÉLÈVEMENTS

Chez notre patient, le diagnostic a pu être posé grâce aux prélèvements PCR réalisés au niveau cutané et du LCR. Cette technique reste la plus fiable et permet un diagnostic certain. En théorie, il est recommandé de réaliser différents prélèvements avant l'initiation d'un traitement en cas de suspicion d'infection à HSV : une PCR sur un prélèvement d'origine cutané, conjonctival, anal et oropharyngé. Il faut également réaliser une biologie avec sang complet et une PCR HSV sur le prélèvement sanguin ainsi qu'une ponction lombaire (Tableau I) (2-3).

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION

L'anamnèse, réalisée *a posteriori*, nous a permis de conforter notre diagnostic. Cependant, il est important d'évoquer cette hypothèse malgré l'absence d'éléments anamnestiques. En effet,

Tableau I. Prélèvements à réaliser en cas de suspicion d'encéphalite herpétique néonatale

Frottis au niveau oropharyngé, des conjonctives et anal
Frottis de peau/lésions
Biologie sang complet + PCR HSV sanguine
Liquide céphalorachidien

la présentation initiale peut mimer d'autres infections plus courantes favorisant l'errance diagnostique. De plus, seulement 20 % des mères rapportent un antécédent d'herpès génital. La plupart sont en réalité porteuses asymptomatiques (6). Les nouveau-nés les plus à risque sont ceux nés d'une mère ayant une primo-infection active lors du troisième trimestre. En effet, le risque de transmission est alors de 30 à 50 %, alors qu'il est de seulement 3 % lors d'une récurrence. Les différents types d'infection sont récapitulés dans le **Tableau II** (7). Toutefois, il existe deux façons de diminuer ce risque : le traitement antiviral et la césarienne élective. Lors d'infections récurrentes connues chez la mère, la mise en place d'un traitement prophylactique par aciclovir, dès la 36^{ème} semaine de grossesse, permet de diminuer le risque de transmission. Les critères de césarienne élective sont la présence de lésions actives lors de l'accouchement ou l'apparition de prodromes chez une femme dont ce n'est pas le premier épisode (7-9). Il est intéressant de rappeler par la même occasion l'importance de l'hygiène au sens large, étant donné que près de 10 % des enfants infectés le sont en période postnatale par l'intermédiaire d'une tierce personne (10).

PRISE EN CHARGE

Dans le cas présent, au vu de l'état clinique rassurant de l'enfant, la ponction lombaire a été différée de 24 heures. Cependant, en raison de lésions hautement suspectes au niveau cutané, un traitement antiviral a directement été initié. Selon les recommandations, le bilan complet aurait dû être réalisé avant d'initier le traitement.

La prise en charge dépend donc principalement de trois facteurs : l'état clinique du nou-

veau-né, le type d'infection ainsi que le mode de délivrance. Lors d'une primo-infection, que l'enfant soit symptomatique ou non, s'il naît par voie basse ou par césarienne avec une rupture des membranes de plus de 6 heures, le nouveau-né sera hospitalisé en néonatalogie. Il bénéficiera de prélèvements cutanés et le traitement antiviral sera débuté de façon empirique. Si les PCR reviennent négatives, le traitement sera stoppé. Dans le cas contraire, le bilan sera complété par une biologie avec PCR sanguine ainsi qu'une ponction lombaire. La durée du traitement dépendra des résultats, elle sera discutée plus bas. Dans le cas d'une césarienne avec une rupture des membranes de moins de 6 heures, le nouveau-né ne sera pas hospitalisé d'emblée. Des prélèvements cutanés seront réalisés ainsi qu'un suivi clinique. S'il s'agit d'une récurrence et que des lésions sont présentes lors de l'accouchement, il faudra réaliser des frottis au niveau cutanéomuqueux, idéalement après 24 heures de vie, afin d'éviter un faux positif lié à une contamination maternelle ainsi qu'un suivi clinique (5). La suite de la prise en charge dépendra des résultats. S'il n'y a pas de lésions actives, une surveillance rapprochée est suffisante. La dernière situation concerne le nouveau-né symptomatique avec une histoire compatible pour une infection néonatale herpétique ou porteur d'une éruption herpétique. La prise en charge sera similaire à n'importe quelle suspicion d'infection. L'enfant est hospitalisé et le traitement antiviral est initié après avoir réalisé un bilan complet. L'adaptation thérapeutique se fera selon les résultats (2-11)

THÉRAPEUTIQUE ANTIVIRALE

L'initiation précoce du traitement antiviral est associée à un meilleur pronostic et limite la progression vers la forme disséminée (12). Le traitement reste, dans tous les cas, l'aciclovir par voie intraveineuse à la dose de 60 mg/kg/jour pour une durée variable entre 14 et 21 jours selon les formes : un minimum de 14 jours pour la forme cutanéomuqueuse et de 21 jours pour les autres formes (3). Dans certains cas (formes touchant le SNC), la réalisation d'une ponction lombaire à la fin du traitement est conseillée,

Tableau II. Différents types d'infection HSV chez la mère

Primo-infection	Infection non primaire	Récurrence
1 ^{er} épisode d'infection herpétique chez une patiente n'ayant jamais eu d'herpès	1 ^{er} épisode d'infection à HSV1 chez patiente ayant des anticorps HSV2 ou inversement	Période de réplication clinique virale chez une patiente ayant déjà eu un épisode

bien qu'actuellement aucune étude n'ait prouvé que la prolongation du traitement intraveineux améliore le pronostic (6). La poursuite d'un traitement prophylactique (300 mg/m²/dose, 3x/jour) par voie orale pour une durée de 6 mois a montré une amélioration sur le devenir neurologique des enfants ayant une atteinte du SNC (1, 2-13). Enfin, le traitement au long cours par aciclovir nécessite une surveillance régulière biologique au vu du risque d'effets secondaires, comportant notamment une neutropénie (13).

CONCLUSION

L'infection à HSV est redoutable en période néonatale et peut se présenter sous de multiples formes. Il est important d'évoquer cette hypothèse diagnostique devant tout nouveau-né avec une symptomatologie infectieuse, notamment lorsqu'il existe un tableau septique, une atteinte cutanée ou neurologique. Cette attitude est recommandée même lorsque l'anamnèse est peu concluante. Un traitement antiviral à base d'aciclovir doit être instauré rapidement dès le diagnostic évoqué ou confirmé, de façon à limiter le risque de séquelles chez le nouveau-né. Enfin, rappelons l'importance de l'ensemble des mesures préventives obstétricales et sanitaires à mettre en place afin de diminuer le risque de contamination.

BIBLIOGRAPHIE

- Whitley, R. J. Congenital cytomegalovirus and neonatal herpes simplex virus infections : to treat or not to treat ? *Pediatr Infect Dis J* 2019;**38**(Suppl1):S60-3.
- Pinninti S, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Sem Perinatol* 2018;**42**:168-75.
- Kimberlin DW, Lin C, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;**108**:223-9.
- INTERGROWTH-21st Applications & Calculators | Intergrowth [Internet]. Disponible sur : <https://intergrowth21.com/intergrowth-21st-applications-calculators>
- Fernandes ND, Arya K, Syed HA, et al. *Congenital herpes simplex*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Keuning MW, Van Der Kuip M, Van Hattem JM, et al. Inconsistent management of neonatal herpes simplex virus infections. *Hosp Pediatr* 2019;**9**:808-12.
- Meylan P. Swiss Herpes Management Forum. Recommandations suisses pour le traitement de l'herpès génital et de l'herpès du nouveau-né. *Rev Med Suisse* 2005;**1**:2315-6.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:1489-98.
- Kesson A. Management of neonatal herpes simplex virus infection. *Paediatr Drugs* 2011;**3**:81-90.
- Pittet LF, Curtis N. Postnatal exposure to herpes simplex virus: to treat or not to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2021;**40**:S16-21.
- American Academy of Pediatrics. In Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. *Red book : 2015 report of the Committee on Infectious diseases*. 30th edit. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015.
- Ward KN, Ohrling A, Bryant N, et al. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Arch Dis Child* 2012;**97**:162-5.
- Kimberlin DW, Whitley R J, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med* 2011;**365**:1284-92.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Horizon L, service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : loriane.horion@citadelle.be