



HERPESVIRIDAE

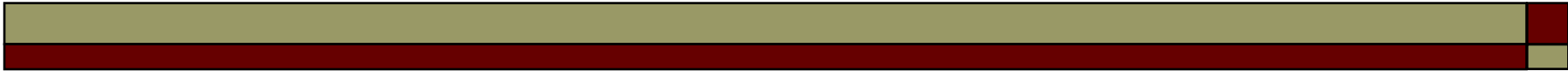
CAS CLINIQUES

DR Dorra Lahiani
Service des maladies infectieuses de Sfax

CAS CLINIQUE (1)

- M.B, 60 ans, admise pour fièvre et confusion mentale
- ATCD: RAS
- HDM: 3 jours: fièvre, troubles psychiques (hallucinations visuelles, désorientation temporo-spaciale).

Le lendemain, altération de l'état de conscience.



□ Examen:

- * T°: 40°C
- * Somnolence
- * SGC: 12/15
- * Raideur de la nuque
- * Ø Signes de localisation



□ PL:

* Aspect clair

* 64 Eléments blancs/mm³ (95% Lymph)

* Qq hématies

* Alb: 0,7g/l; Glu: 5,46mmol/l (Glycémie: 6,69)

Au total

- ❑ Caractère brutal
- ❑ Confusion fébrile
- ❑ Méningite lymphocytaire normogluco-rachique

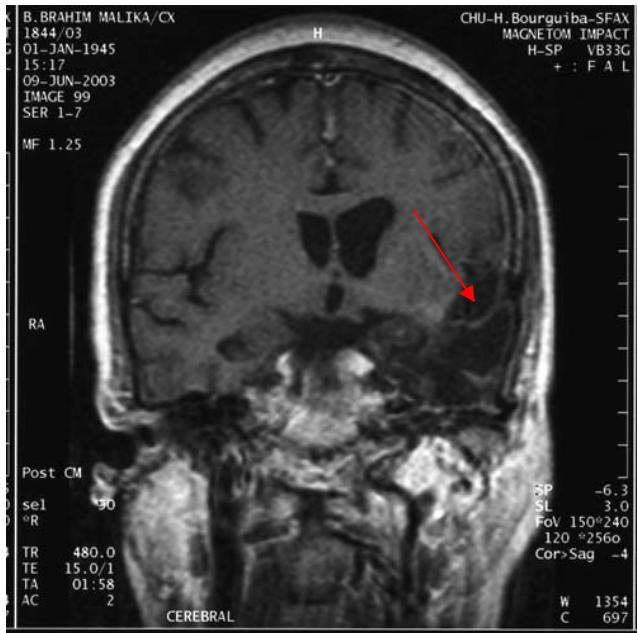


**Méningo-encéphalite
herpétique probable**



Acyclovir 10mg/Kg/8H en IV

IRM cérébrale:

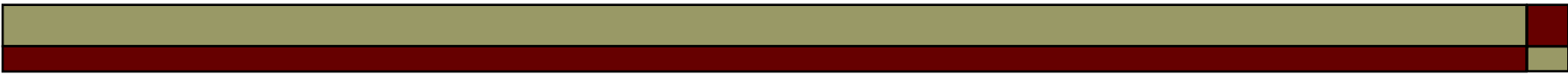




-
- EEG: Décharges paroxystiques d'ondes lentes temporales
 - PCR HSV1(LCR): (+)
 - TTT anti viral: 21 jours
 - Evolution:
 - * TDM cérébrale: Plage hypodense temporale droite
 - * Séquelles neurologiques: Trouble de langage

CAS CLINIQUE (2)

- Patiente R.A, 30 ans, admise pour rétention vésicale, céphalée et rachialgies
- HDM:
 - *15j: céphalées, photophobie, rachialgies vomissements et pertes vaginales (infection génitale sur stérilet → Ablation du stérilet + ATB)
 - *10 jours après, rétention vésicale avec accentuation des céphalées et des rachialgies



□ Examen:

- T°:37,4°C
- Raideur de la nuque en fin de course
- ROT vifs, trépidation épileptoïde , Babinski (+)
- Instabilité à la marche



- Examen génital:

- * Lésions arrondies rouges de la mq vulvaire
- * Examen au spéculum: ulcérations étendues des bords latéraux du vagin+col, leucorrhées crémeuses abondantes



□ PL:

* Aspect clair

* 130 Éléments blancs/mm³ (100% lymphocytes)

* Alb: 0,25g/l; Glu: 2,4 mmol/l (47%)

* Ag soluble: (-)

□ IRM cérébrale et médullaire: normale

Au total

Méningite lymphocytaire normo- glucorrachique

Virale:

- * Virus du groupe herpès
(EBV, HSV1, HSV2, CMV, HHV6, HHV7)
- * VIH
- * Entérovirus
- * Virus ourlien
- * Virus de la rougeole
- * Grippe
- * Arbovirose
- * Virus rabique

Bactérienne:

- * Listériose
- * Tuberculose
- * Spirochètes (Syphilis, leptospirose, lyme)
- * Mycoplasma pneumoniae
- * Bartonella henselae
- * Coxiella burnetti
- * Richettsiose
- * Brucellose
- * Fièvre typhoïde

Autres:

- * Parasitaire
(toxoplasmose, amibiase, cryptococcose, paludisme)
- * Auto-immune (Behcet, lupus, sarcoidose, Sjogren)
- * Carcinomateuse
- * Post vaccinale
- * Médicamenteuse
- * Paraméningée

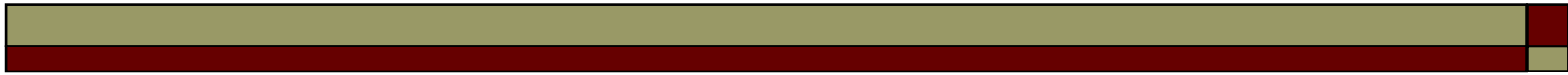
Enquête étiologique

- ❑ Sérologie EBV, CMV, VZV, HSV: infection ancienne
- ❑ Sérologie chlamydia, mycoplasme, coxiella, lyme, richettsiose, bartonella : (-)
- ❑ Sérologie TPHA-VDRL: (-)
- ❑ Sérologie toxoplasmose: (-)
- ❑ Sérologie VIH: (-)
- ❑ Bilan immunitaire: (-)
- ❑ LCR: BK (-), anapath (-), sérologie HSV: (-),
PCR: entérovirus, adénovirus, CMV, EBV, HSV: (-)



□ Evolution:

- Déficit moteur des membres inférieurs → paralysie flasque
- Sd de la queue de cheval (hypoesthésie en selles, incontinence anale, rétention vésicale)



-
- PL de contrôle: 85 EB/mm³ (98% lymph)
Alb: 0,3g/l; Glu: 2,25mmol/l (36%)
 - Prélèvement vaginal:
 - * Ex bactio (-), Ex mycol: (-)
 - * PCR HSV2: (+)

□ IRM de contrôle: **Myélite diffuse**



Au total

❑ *Myélite à HSV2 probable:*

➔ Acyclovir 10 mg/kg/8H + Dexaméthasone 8mgx3/j (23 jours)

❑ Évolution:

* Amélioration des troubles neurologiques

- Régression des céphalées (J7)
- Récupération de la motricité (J18)
- Disparition de l'incontinence anale (J7)
- Disparition de la rétention vésicale (J25)

* Normalisation de la PL (J10)

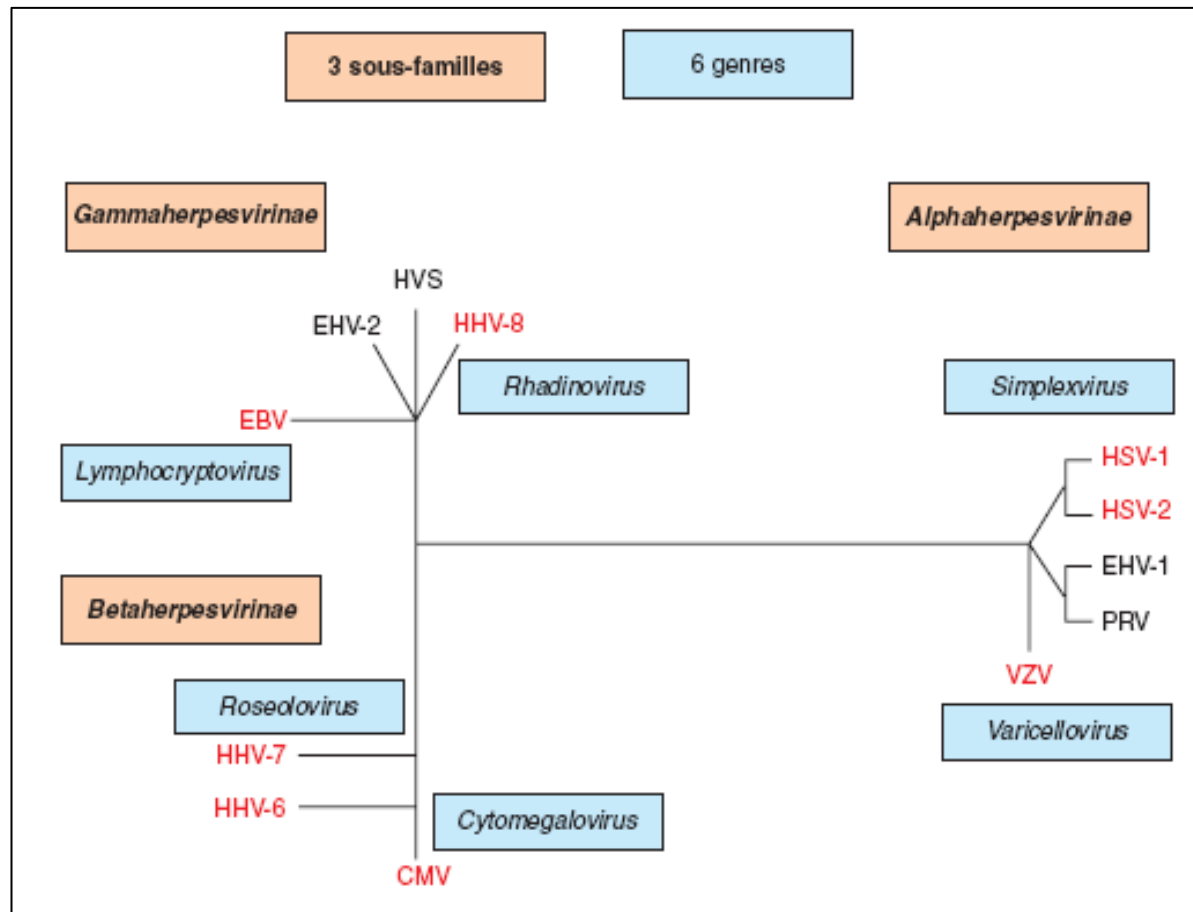


* Régression des anomalies de signal médullaire à l'IRM



VIRUS HERPES

Classification



Classification

Strictement humains

- HHV 1 et 2 : Herpes simplex virus types 1 et 2
- HHV 3 : Virus de la varicelle et du zona (VZV)
- HHV 4 : Cytomégalovirus (CMV)
- HHV 5 : Virus d'Epstein-Barr (EBV)
- HHV-6, HHV-7
- HHV-8 : sarcome de Kaposi

Epidémiologie

- "herpès " vient du verbe grec "*herpein*" = ramper
- Réservoir: l'homme
- Virus fragile
- Transmission: interhumaine (contact direct avec des sécrétions contaminées)

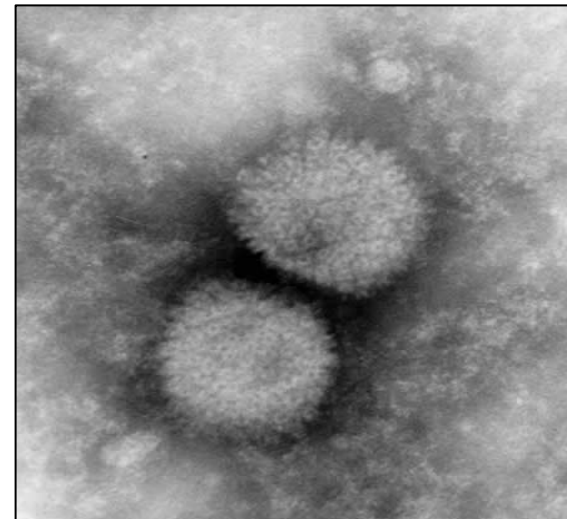
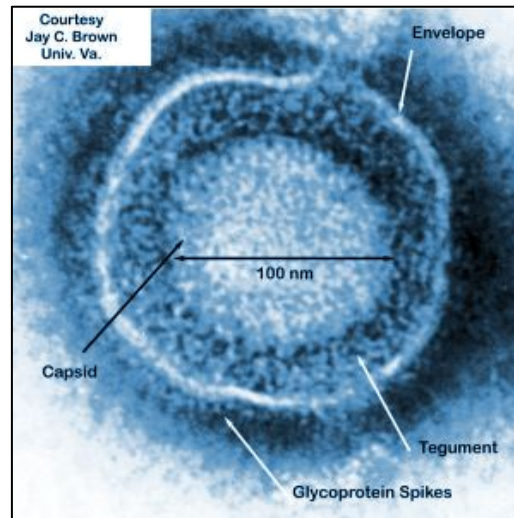
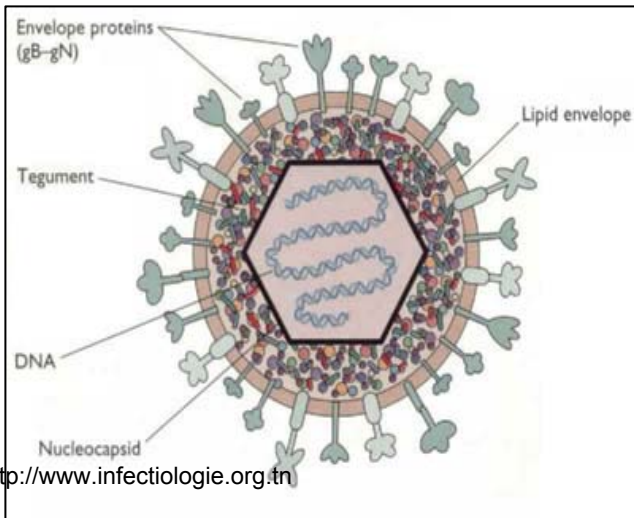
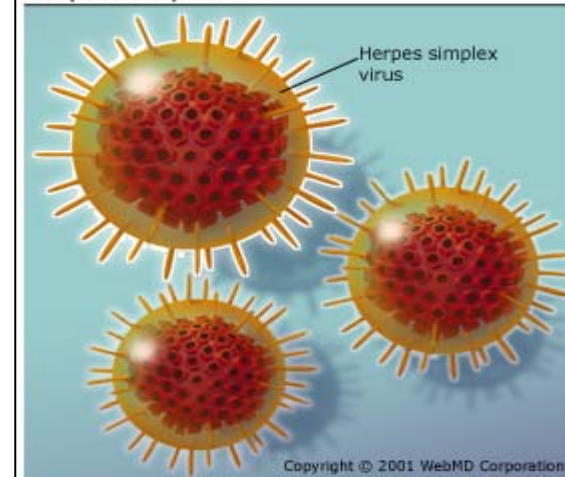
Epidémiologie

- 2 types d'herpès simplex: *HSV1* et *HSV2*
- Séroprévalence:
 - HSV1: 70-90%
 - HSV2: 10-60%

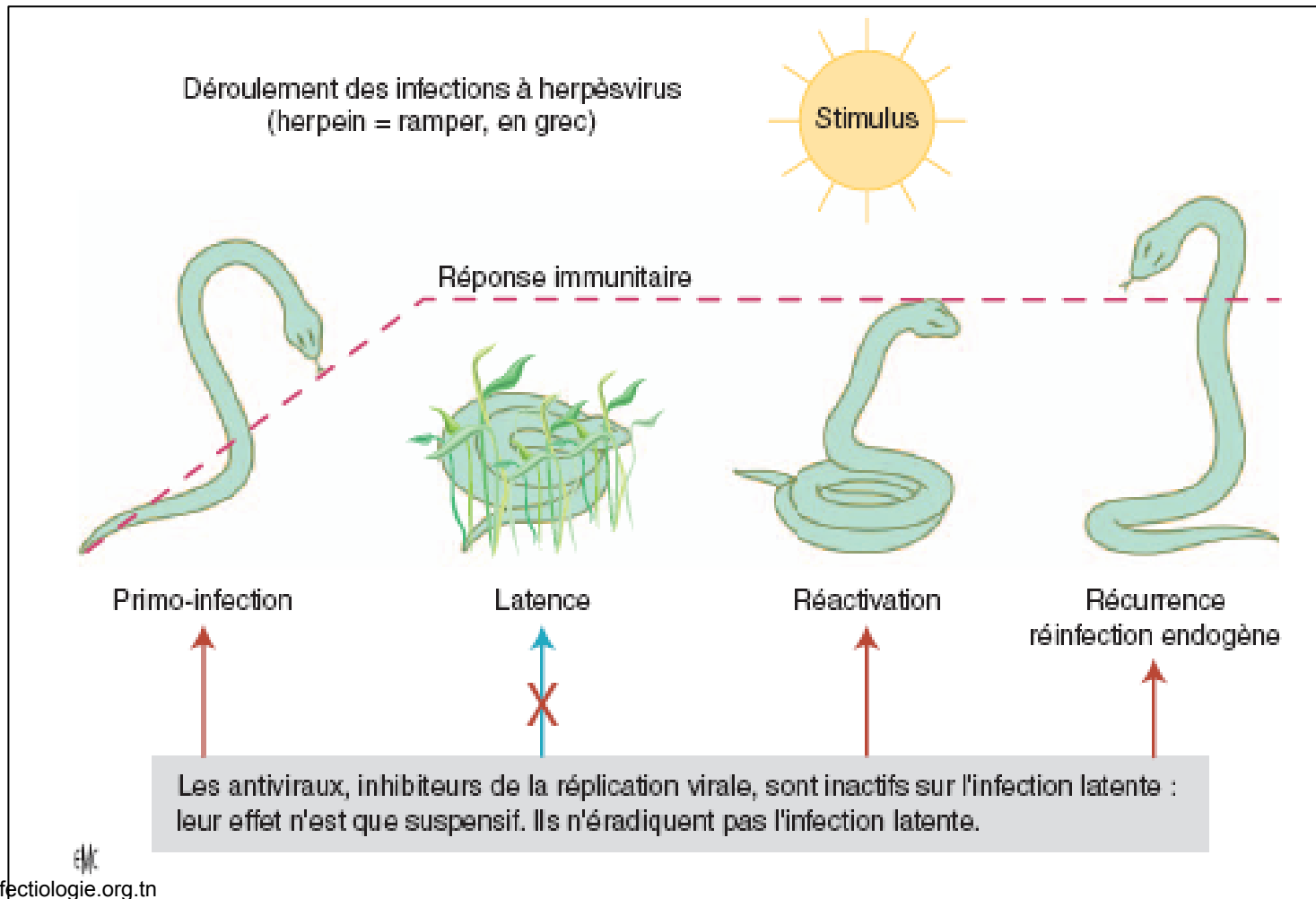
Caractères généraux

- *virus à ADN bicaténaire
- *capside icosaédrique
- *enveloppe avec spicules

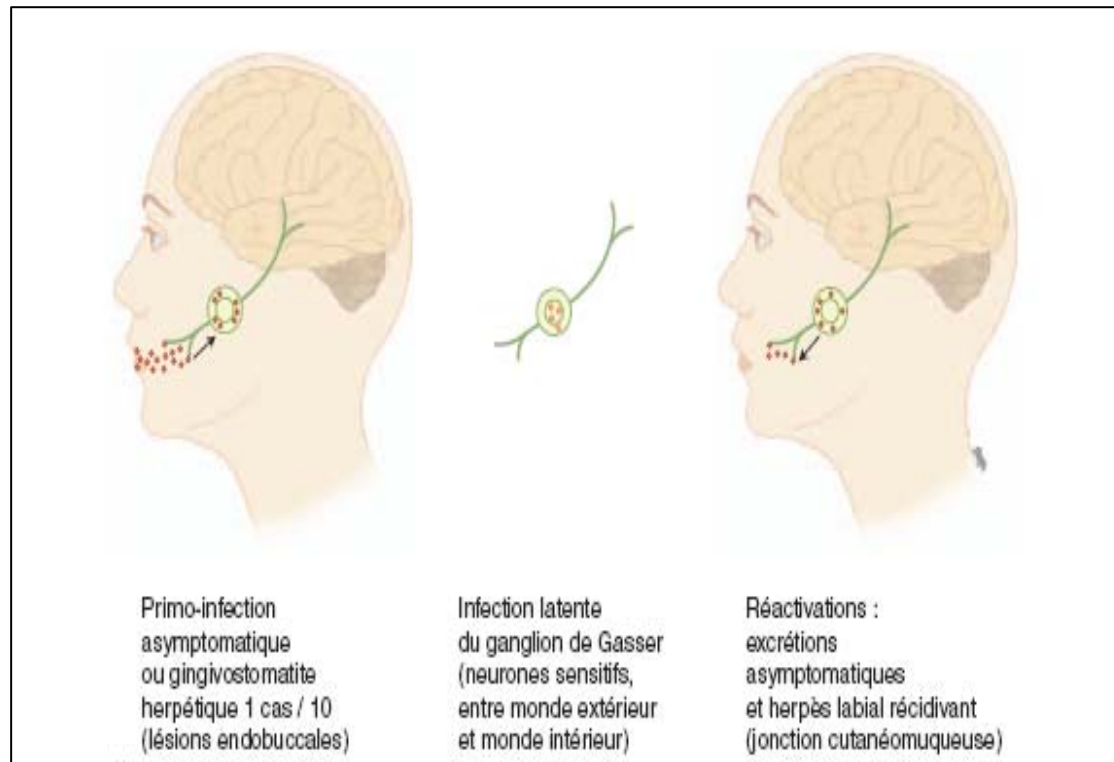
Herpes Simplex



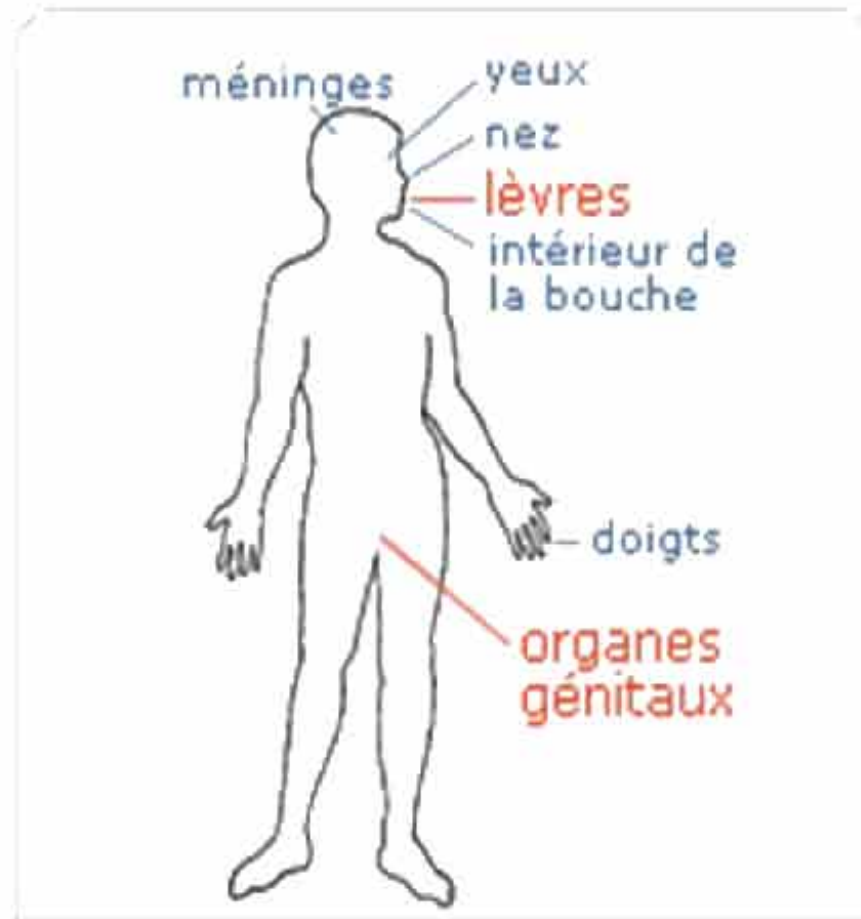
Latence des herpès virus



Latence des herpès virus



Formes cliniques



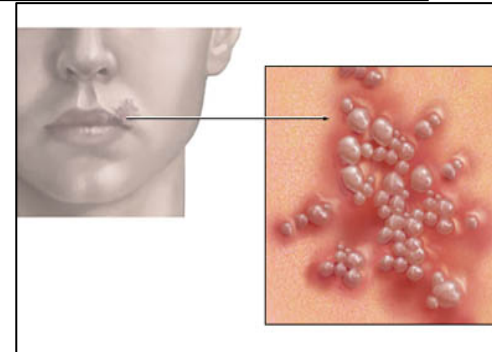
HSV1

- ❑ Herpès labial
- ❑ Conjonctivite folliculaire
- ❑ kératite dendritique ou géographique
- ❑ Gingivostomatite
- ❑ Eruptions varicelliformes de Kaposi (eczéma surinfecté par de l'herpès)
- ❑ Méningoencéphalite

HSV1

□ *Primo-infection:*

- * petit enfant
- * le plus souvent silencieuse
- * Durée d'incubation courte: 4 (2-12 jours)
- * Gingivo-stomatite, pharyngite, lésions cutanées vésiculeuses, ADP cervicales, fièvre...)



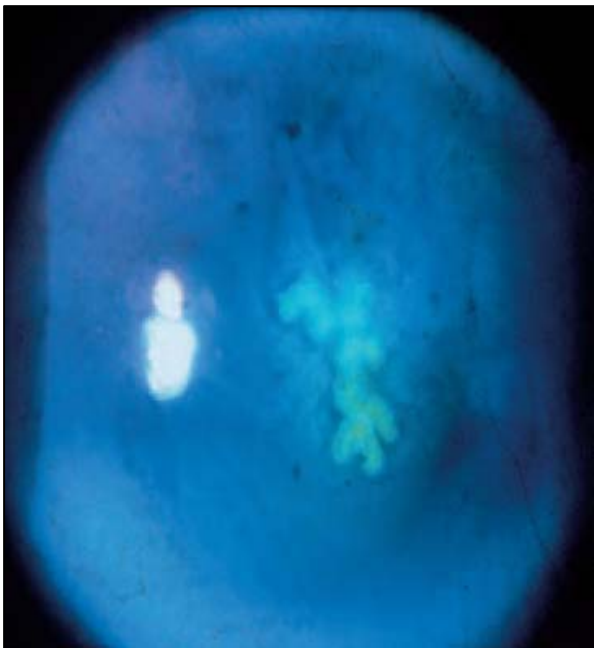
□ *Récurrence:* Lésions cutanées+++

(les maladies fébriles, l'exposition prolongée au soleil, les rayons UV, la fatigue, les règles, un état d'anxiété)

HSV1



HSV1



Kératite dendritique



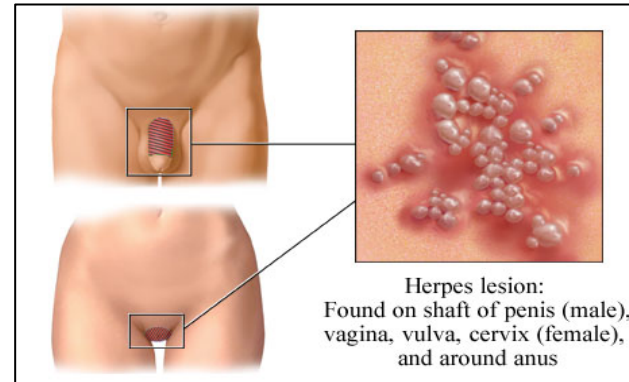
Kératite disciforme



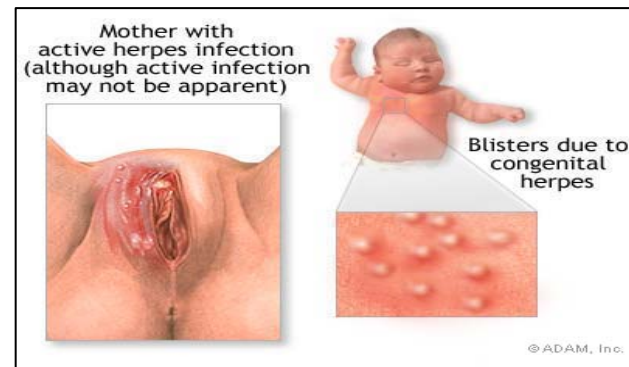
Opacification cornéenne

HSV2

□ Herpès génital



□ Herpès néonatal



HSV2: Primo-infection

Sexe féminin, précocité du premier rapport sexuel, nombre de partenaires sexuels, antécédents de maladies sexuellement transmissibles, l'infection à HIV et un niveau socio-économique faible

- * Le plus souvent **asymptomatique** ou **méconnue**
- * Vulvovaginite
- * Méningite, myélite transverse ou des radiculopathies sacrales
- * Forme cutanée pure
- * Kérato-conjonctivite unilatérale aiguë
- * Formes graves (immunodéprimés, nouveaux nés)

HSV2: Récurrence

- HSV2 > HSV1
- *sexe masculin*++
- (soleil, règles, infections générales, rapports sexuels, stress, médicaments, aliments...)
- Même endroit que la primo-infection
- Manifestations plus brèves, voire inapparentes

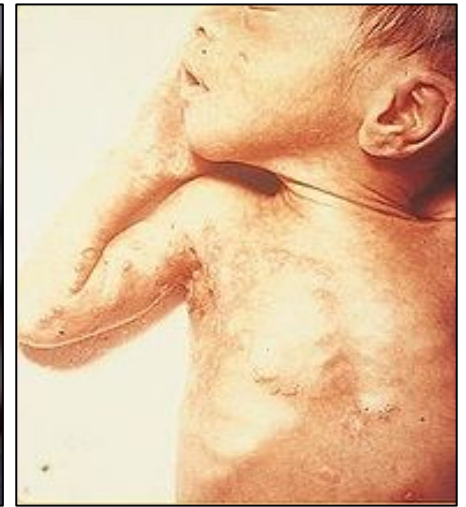
HSV2: herpès génital



HSV2: herpès néonatal

- (périnatale+++ , rarement transplacentaire ou postnatale)
- 3 aspects:
 - * Hématogène: foie, surrénales, encéphale, reins...
 - * Encéphalite focale
 - * Infection cutanée ou muqueuse (orale ou oculaire)

HSV2: herpès néonatal



HSV et atteinte du SNC

HSV et atteinte du SNC

HSV1:

- Encéphalite++
- Méningite
- Myélite
- Radiculite

HSV2:

- Méningite++
- Myéloradiculite

Méningo-encéphalite herpétique

- ❑ Rare (1/250 000 à 1/1 000 000 cas par an)
- ❑ Encéphalite aiguë temporale nécrosante
- ❑ HSV1(90%)++ (réactivation ou réinfection endogène)
- ❑ Adulte (pic 50 ans)
- ❑ Mortalité 70 % si non traitée, séquelles malgré le traitement antiviral

Méningo-encéphalite herpétique

- Rechutes possibles:
 - Génome viral persiste dans le SNC après guérison
 - Reprise de la réplication virale
 - Phénomènes immuno-allergiques

Méningo-encéphalite herpétique

Physiopathologie

2 mécanismes:

- Cytotoxicité propre du virus
- Réaction immunopathologique → Destruction et nécrose cellulaire

Immunodépression → virus rarement nécrosent
→ tableau modéré ou atypique

Méningo-encéphalite herpétique

Facteurs pronostiques

- Age avancé
- Délai de la mise en route d'acyclovir +++
- Trouble de la conscience à l'admission
- Extension des lésions radiologiques
- Taux élevé d'ADN viral dans le LCR

Méningo-encéphalite herpétique

Clinique

- Syndrome méningé fébrile

- Signes encéphalitiques

Troubles du comportement, troubles de consciences (confusion, obnubilation, désorientation temporo-spatiale, altération du cycle veille-sommeil).

- Signes de localisation temporales

Crises épileptiques partielles (crises olfactive, auditives, végétatives, psychiques, automatisme), Aphasie de type Wernicke, Troubles de mémoire, Quadransopie supérieure.

Méningo-encéphalite herpétique

Diagnostic paraclinique

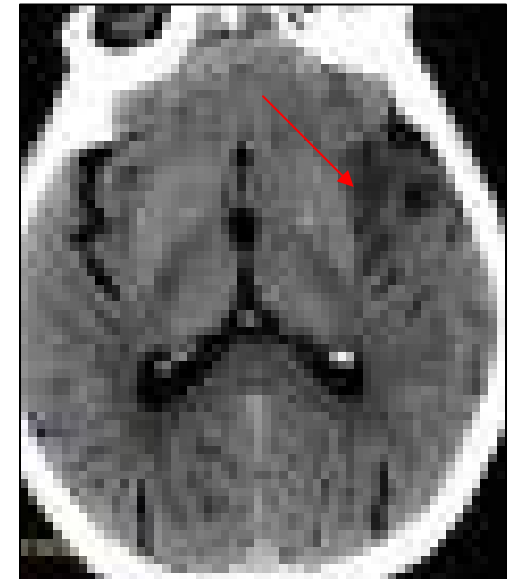
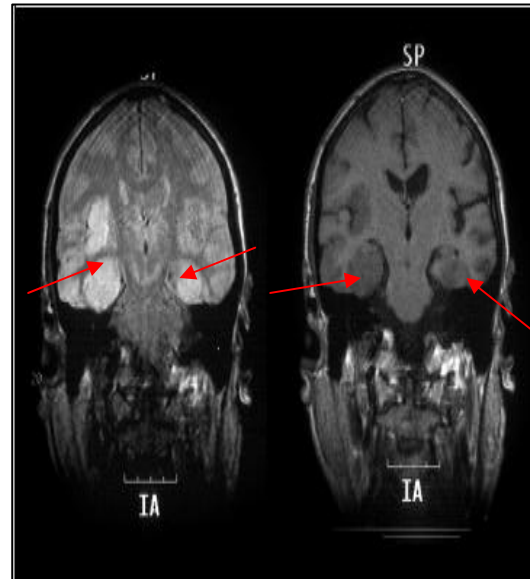
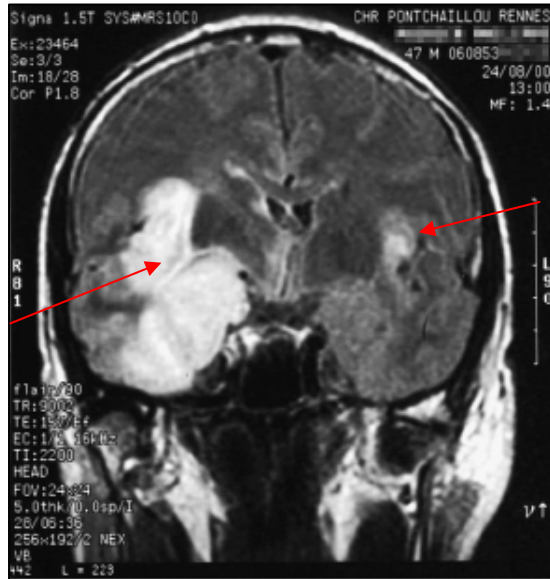
1-Examen du LCR:

- * liquide lymphocytaire
- * Hématies
- * Glycorachie normale
- * élévation de l'interféron alpha
- * élévation des anticorps antiherpès dans le LCR % Ac sériques (2^{ème} S d'évolution → Dg rétrospectif)
- * Culture virale du LCR (résultat plus tardif)
- * PCR: recherche de l'ADN de l'HSV

Méningo-encéphalite herpétique

Diagnostic paraclinique

2-Imagerie:



IRM, séquence Flair, coupe frontale
Lésions bilatérales, asymétriques,
prédominant à la partie interne des lobes
temporaux (hypersignaux)

IRM. Lésions temporales internes
bilatérales et de l'insula droite,
hyperintenses en T2 (droite),
hypointenses en T1 (gauche)

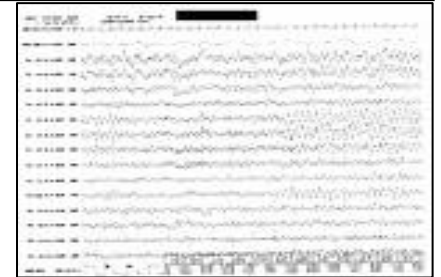
TDM. Hypodensité
temporale gauche

Méningo-encéphalite herpétique

Diagnostic paraclinique

3- EEG:

- Souvent anormal
- Anomalie prédominante en fronto-temporal:
pointes ou ondes lentes périodiques
- Non spécifiques



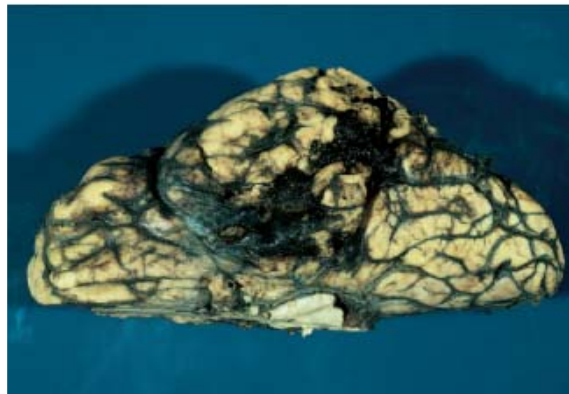
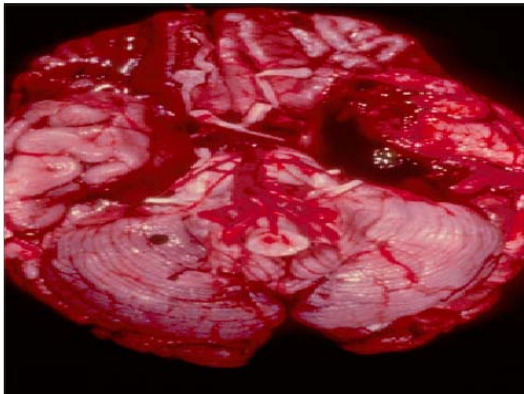
(Certains Tm ou infection du SNC, neurobehcet)

Méningo-encéphalite herpétique

Diagnostic paraclinique

4- Biopsie cérébrale:

- Argument histologique et virologique
- Rarement pratiquée



PCR

- ❑ Méthode de référence
- ❑ Rapide
- ❑ Sensible: $> 96\%$
- ❑ Spécifique: $\simeq 100\%$
- ❑ Pv: 1^{ère} S d'évolution des signes cliniques et de TTT
- ❑ En fin de TTT: négativation \longrightarrow guérison virologique
- ❑ PCR quantitative: arrêt de l'Acyclovir
- ❑ Diagnostic et mécanisme des rechutes

PCR - Faux négatifs

- ❑ 5-10%
- ❑ Inhibiteurs de PCR dans le LCR :
(PL hémorragiques, certains médicaments...)
- ❑ Mutation virale
- ❑ Prélèvement trop précoce (< 72h) ou trop tardif
(> 7 jours de TTT)
- ❑ Mauvaise conservation

PCR - Faux négatifs

- ❑ HSV2 (PCR Kit) (notre cas?)
- ❑ **Quantité insuffisante du génome viral** (notre cas?)
- ❑ Seuil de détection technique dépendante

Méningo-encéphalite herpétique

- Formes familiales
- Altération autosomale récessive (voie des interférons)
- Effet favorable du TTT par interféron (modèle murin)

Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency
Science 2006;314(5797):308-12

Méningoencéphalite herpétique

Corticothérapie associée à l'Acyclovir?

- ❑ Rôle?
- ❑ Hypothèse : l'atteinte du SNC n'est pas seulement liée à l'activité cytopathogène du HSV mais également à la réponse immune de l'hôte (cytokines)
- ❑ Corticoïdes → inhibition des cytokines pro inflammatoires/IL6

Cytokines 2009

Proc Natl Acad Sci USA 2004

Je Med Virol 2001

Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis

S Kamei, T Sekizawa, H Shiota, T Mizutani, Y Itoyama, T Takasu, T Morishima, K Hirayanagi

Table 3 Results for the estimation of predictors of outcome in herpes simplex encephalitis by single and multiple logistic regression analyses

Variable	Unit of increase	Spearman's rank correlation against outcome	Single logistic regression analysis Odds ratio (95% CI)	p value	Multiple logistic regression analysis Odds ratio (95% CI)	p value
(1) Sex	NA	0.266	0.992 (0.30 to 3.29)	0.989	–	–
(2) Age	1 year	0.605	1.075 (1.03 to 1.12)	0.001*	1.088 (1.02 to 1.16)	0.006*
(3) Days after onset at initiation of aciclovir	1 day	0.305	1.097 (0.92 to 1.31)	0.144	–	–
(4) Modified value of GCS score at initiation of aciclovir†	1 score	0.602	1.424 (1.14 to 1.77)	0.002*	1.452 (1.08 to 1.95)	0.014*
(5) Initial leucocyte cell count in CSF‡ (maximum values in serial CSFs)	0–10	0.245 (0.284)	1.00 (reference)	0.566 (0.719)	–	–
	11–100		0.200 (0.02 to 2.03) (0.275 (0.03 to 2.90))			
	101–300		0.200 (0.02 to 2.58) (0.250 (0.02 to 3.34))			
	≥ 301/μl		0.300 (0.03 to 3.63) (0.375 (0.03 to 4.71))			
(6) Initial CSF protein‡ (maximum values in serial CSFs)	≤ 50	0.253 (0.246)	1.00 (reference)	0.441 (0.388)	–	–
	51–100		0.444 (0.07 to 2.74) (0.650 (0.10 to 4.18))			
	≥ 101 mg/dl		0.292 (0.04 to 1.94) (0.311 (0.05 to 2.11))			
(7) Corticosteroid administration	0 = given 1 = not given	0.521	3.467 (0.99 to 12.09)	0.041*	8.964 (1.13 to 70.99)	0.038*
(8) Detection of lesion by initial CT	0 = absent 1 = present	0.562	6.222 (1.45 to 26.65)	0.044*	3.690 (0.43 to 31.85)	0.235
(9) Detection of lesion by initial MRI	0 = absent 1 = present	0.567	5.400 (0.59 to 49.27)	0.135	–	–
(10) Detection of PLEDs on EEG	0 = absent	0.269	1.050 (0.32 to 3.44)	0.936	–	–
	1 = present					

*Statistically significant (p<0.05).

†Subtraction GCS score from 16.

‡The values of (5) and (6) were arbitrarily categorised as above based on our clinical experience.

CSF, cerebrospinal fluid; CT, cranial computed tomography; EEG, electroencephalogram; GCS, Glasgow Coma Scale; MRI, magnetic resonance imaging; NA, not applicable; PLEDs, periodic lateralised epileptiform discharges.

Méningite herpétique

- Rare
- HSV2++
- Bénignes (\neq MEH)
- Évolution favorable
- TTT: Acyclovir IV ou PO
- Récurrences: 20-25%



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) 141–145

Médecine et
maladies infectieuses

<http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/>

Article original

Méningite herpétique chez 11 patients

Herpes simplex virus meningitis in 11 patients

Charles Binetruy^a, Claire Deback^b, Claire Roubaud-Baudron^a, Henri Agut^b,
François Bricaire^a, Philippe Bossi^{a,*}

- Age moyen: 37 ans
- HSV2: 11/11
- VIH (6/11), ATCD d'herpès génital (4/11)
- Sd méningé: 9/11
- TTT: Acyclovir IV pendant 7 (3-10) jours puis Valaciclovir PO pendant 6 (5-7) jours: 10/11
- Evolution: favorable (11/11), récurrence (2/11)
- TTT prophylactique ultérieur (Valaciclovir): 11/11

Myélite herpétique

- HSV1 > HSV2 (myéloradiculite lombo-sacrée)
- Myélite à HSV2 →
- * Paresthésies, douleurs des membres inférieurs
- * Troubles génito-sphinctériens
- * Eruption cutanée génitale, ADP inguinales
- * Phase d'état: Paralyse flasque
- * Evolution défavorable
- * TTT: Acyclovir + corticoïdes
- * Aapath: Nécrose de la moelle + vascularite

Neurology 2005

Neurology 1988



HSV- Pathologie neurologique

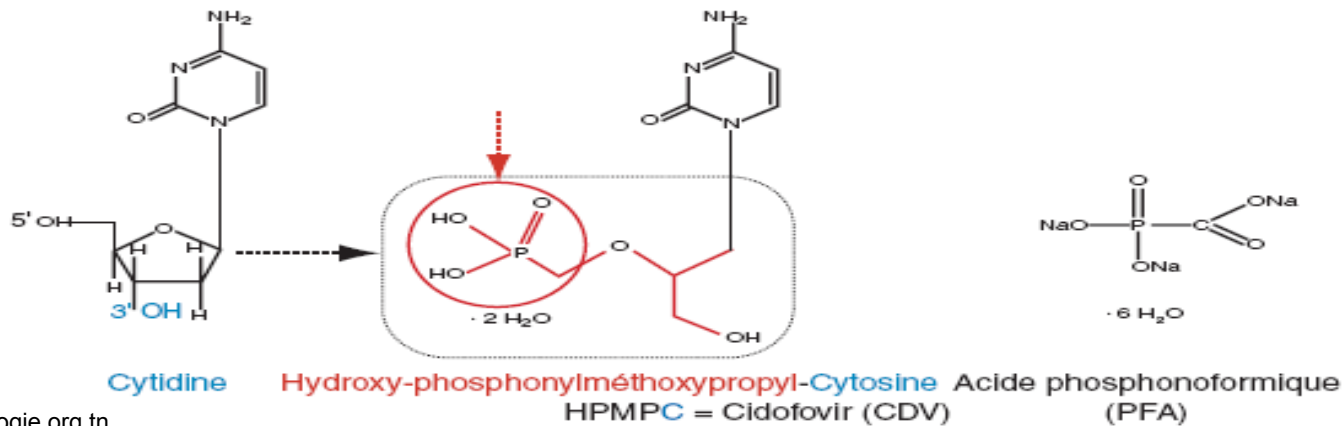
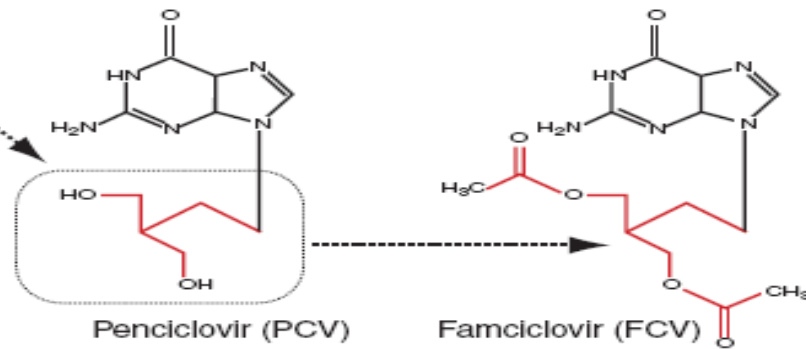
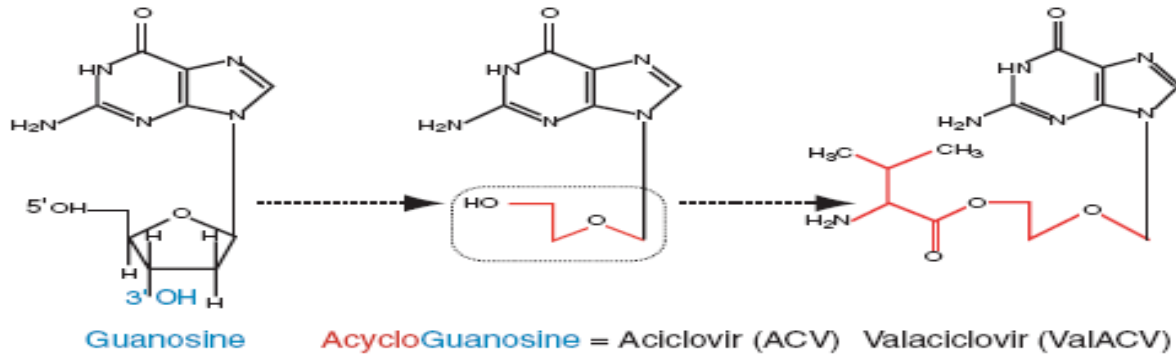
- ❑ Maladie d'Alzheimer?
- ❑ Sclérose multiple?
- ❑ ADEM?
- ❑ Paralysie faciale périphérique?

Current Treat Opt Infect Dis 2002

Childs Nerv Syst 1998

Herpès- TTT

- Urgence si forme grave
 - * Aciclovir: Zovirax[®]
 - * Valaciclovir (prodrogue de l'Aciclovir): Zelitrex[®]
 - * Penciclovir
 - * Famciclovir (prodrogue du Penciclovir): Oravir[®]
 - * Foscarnet: Foscavir[®]
 - * Cidofovir: Vistide[®]



Chimiothérapie des différentes manifestations de l'herpès.

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

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

Herpès labial récidivant (intérêt limité)

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

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 × 5j 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 récidives

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

Vaccin anti herpès

- **Vaccins inactivés / cultures cellulaires**

- **Plusieurs autres voies de recherche**
 - Vaccins atténués génétiquement modifiés
 - Vaccin à base de glycoprotéine d'enveloppe
 - Vaccin ADN viral

CONCLUSION

- Virus herpès:
 - Latence
 - Portage asymptomatique
 - Infections parfois redoutables
 - Acyclovir
 - Vaccin