

Revue générale

Les alpha-herpèsvirus en dermatologie : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : Les alpha-herpèsvirus humains comprennent les virus *Herpes simplex* de type 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) ainsi que le virus de la varicelle et du zona (VZV). Il s'agit des virus ubiquitaires dont les manifestations cliniques habituelles sont l'herpès oro-labial récidivant et l'herpès génital pour les virus HSV-1 et HSV-2, respectivement, et la varicelle et le zona pour le virus VZV.

Même si les manifestations habituelles sont bien ancrées dans la tête des dermatologues, il existe des manifestations atypiques auxquelles nous ne sommes pas souvent confrontés. Il en est de même pour les possibilités et schémas thérapeutiques habituels, mais de nouveaux schémas de traitement intéressants ainsi que de nouvelles options thérapeutiques ont vu le jour. En plus, la nouvelle vaccination anti-zona et les avancées dans la vaccination contre l'herpès génital sont impressionnantes.



L. EL HAYDERI, A.-F. NIKKELS
Service Universitaire de Dermatologie,
CHU du Sart Tilman, Liège, BELGIQUE.

Le virus HSV est un virus épidermotrope et neurotrope. Il est capable de produire une infection latente au sein des cellules nerveuses, notamment dans le ganglion de Gasser pour l'herpès oro-labial et dans les ganglions sacrés pour l'herpès génital.

Manifestations cliniques

L'infection cytolitique au sein des kératinocytes produit les vésicules classiques, que nous connaissons, de l'herpès oro-labial récidivant et de l'herpès génital. De nouveaux types d'infections ont été identifiés avec des présentations cliniques bien particulières, comme les réactions lichénoïdes ou verruqueuses.

Une récente publication clinique montre le lien indirect entre l'herpès oro-labial chronique et l'induction d'une prolifération vasculaire de type granulome pyogénique au niveau labial (**fig. 1**), vraisemblablement *via* une stimulation de la production des facteurs



Fig. 1 : Granulome pyogénique induit par une infection chronique à HSV-1.

de croissance comme l'EGF par les kératinocytes infectés par l'HSV-1 [1].

Une autre manifestation rare et méconnue de l'HSV est l'infection du mamelon (**fig. 2**), habituellement unilatérale, parfois bilatérale, particulièrement douloureuse et non récidivante. Un contact sexuel (HSV-2) ou l'allaitement maternel (HSV-1) peuvent en être responsables.

Une autre présentation à ne pas oublier, en particulier chez le patient immuno-

Revue générale



Fig. 2 : Infection du mamelon par HSV-2.



Fig. 3 : Lésions verruqueuses à HSV-2.

déprimé (même chez le patient VIH sous ART [traitement antirétroviral]), est la réaction verruciforme aux virus HSV ou VZV (**fig. 3**) [2]. Ces lésions peuvent être uniques ou multiples. Elles sont verruciformes avec parfois une ulcération centrale, ont un décours indolent (des semaines, voire des mois), sont peu douloureuses et souvent associées à une résistance aux antiviraux dépendants de la thymidine kinase (TK) comme l'acyclovir (ACV), le famciclovir (FCV) ou le valaciclovir (VCV). Cette résistance est liée à une TK tronquée ou carrément absente, et elle peut être identifiée sur culture cellulaire ou par PCR (*Polymerase chain reaction*) [3].



Fig. 4 : Herpes simplex zosteriforme.

En particulier au niveau du visage, il est recommandé de prouver la suspicion diagnostique d'infection par HSV ou par VZV par des techniques diagnostiques complémentaires. En effet, jusque dans 20 % des cas, des erreurs diagnostiques peuvent être commises, comme l'herpès oro-labial zosteriforme (**fig. 4**) [3].

La distribution métamérique et unilatérale du zona rend souvent son diagnostic facile et évident. Néanmoins, la prudence est de mise pour les formes atypiques et rares (comme le fameux tableau de René Magritte intitulé "*Ceci n'est pas une pipe*"), mimant par exemple une hidrosadénite ou une dyshidrose palmaire (**fig. 5 à 7**).



Fig. 5 : Zona palmaire.

La sévérité d'un zona est difficilement prédictible au début de son apparition sur le versant cutané. Il a été montré que les patients présentant des lésions varicelliformes, également appelées lésions satellites (**fig. 8**), ont un plus grand risque de présenter un zona multimérique (risque relatif [RR] : 10,6 ;



Fig. 6 : Zona inguinal, ressemblant à une hidrosadénite inguinale.



Fig. 7 : Zona de la main (dermatome C8).



Fig. 8 : Lésions satellites lors d'un zona sévère.

$p < 0,001$), étendu (RR : 3,27 ; $p < 0,001$), multistade (RR : 3,30 ; $p < 0,001$) et d'avoir des signes systémiques (RR : 2,08 ; $p = 0,0031$), une immunodépression (RR : 2,38 ; $p = 0,0014$) ou d'être hospitalisés (RR : 2,94 ; $p < 0,001$) [4]. Ces lésions satellites seraient bien plus souvent présentes, chez 1 patient sur 5 dans cette étude. Les auteurs concluent que l'examen cutané total chez un patient qui commence un zona est un moyen rapide, simple et efficace d'identifier les patients à haut risque de zona sévère.

Une autre manifestation que l'on oublie facilement est le zona de l'enfant (fig. 9), dont les principaux facteurs de risque sont une varicelle durant les 4 premières années de vie et, en particulier, la première année de vie, une varicelle infraclinique ou une varicelle pauci-lésionnelle.

En cas de zona extensif et sévère, en particulier chez une personne jeune en apparence parfaite santé, il est toujours recommandé de rechercher une infection par le VIH (fig. 10). Pour rappel, le



Fig. 9 : Zona des dermatomes sacrés chez l'enfant.



Fig. 10 : Zona sévère et étendu conduisant à la découverte d'une infection par VIH.

zona fait partie des pathologies cutanées qui doivent évoquer une infection potentielle par le VIH (recommandations OMS).

■ Associations

L'âge moyen de la survenue du zona est de 51 ans et son incidence ne fait que grimper avec l'avancement de l'âge. Le zona survient presque toujours dans un contexte d'immunosuppression transitoire et d'apparition récente (théorie de Hope-Simpson). C'est ainsi qu'il est compréhensible d'éventuellement considérer le zona comme un marqueur clinique d'une immunosuppression sous-jacente. Plusieurs publications ont ainsi vu le jour ces dernières années recherchant toute une série d'associations avec d'autres pathologies chez un patient atteint d'un zona.

Chez des patients atteints de pathologies auto-immunes, le risque de développer un AVC (accident vasculaire cérébral) dans les mois qui suivent un zona de l'extrémité céphalique est multiplié par 2 [5]. Il existe également un risque augmenté de 13 % pour des pathologies artérielles périphériques, incitant à une surveillance rigoureuse et un traitement précoce [6].

Le lien entre la découverte d'une néoplasie sous-jacente et la survenue du zona reste débattu. Dans une étude incluant 35 871 patients atteints de zona entre 2000-2008, 895 cas de cancer ont été identifiés (ratio d'incidence standardisé : 0,99), montrant qu'il n'y a pas de risque accru pour différents types de cancer chez un patient présentant un zona [7]. À l'opposé, une étude rétrospective a rapporté 2 054 cas de cancers chez un total de 74 029 patients, avec un ratio de risque augmenté de 2,42 [8]. Actuellement, les experts recommandent de ne pas se lancer systématiquement dans la recherche exhaustive d'un cancer chez un patient présentant un zona [3].

■ Traitements

Les traitements classiques de l'herpès oro-labial et génital ainsi que de la varicelle et du zona par des antiviraux sont bien connus et ne seront pas revus ici.

Un bref rappel concernera les traitements préventifs de l'herpès oro-labial chez le patient immunocompétent.

Une récente revue *Cochrane* a réuni 32 études randomisées et contrôlées, totalisant 2 640 patients, et a démontré qu'un traitement de courte durée (< 1 mois) avec de l'ACV pouvait réduire la fréquence et l'intensité des épisodes récidivants de l'herpès oro-labial. Le bénéfice reste néanmoins faible – ACV 400 mg 2 ×/j (RR : 0,26 ; IC [intervalle de confiance] 95 % : 0,13-0,51 ; n = 177) – et des schémas utilisant de l'ACV à 800 mg 2 ×/j et de l'ACV à 200 mg 5 ×/j n'ont pu démontrer des résultats similaires (RR : 1,08 ; IC 95 % : 0,62-1,87 ; n = 237 et RR : 0,46 ; IC 95 % : 0,20-1,07 ; n = 66, respectivement). Des essais avec le VCV et le FVCV n'ont pas été concluants.

En revanche, l'ACV *per os* au long cours (> 1 mois) réduit le nombre de récurrences cliniques (1,8 vs 0,85 épisodes sur 4 mois ; $p = 0,009$), tout comme le VCV (réduction de 0,09 épisode par mois ; n = 95). Il semble qu'un traitement suppressif est plus efficace qu'un traitement épisodique, comme déjà observé et prouvé pour l'herpès génital récidivant.

Aucune preuve n'existe, en revanche, concernant une quelconque efficacité des traitements topiques en termes de prévention aussi bien pour l'ACV en crème à 5 %, pour le foscarnet en crème à 3 %, pour un gel à base de 1,5-pentane-diol et pour un gel à base de 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine à 20 %.

Par ailleurs, dans deux études, l'application d'un écran solaire au niveau du visage et des lèvres était efficace dans la prévention de l'herpès oro-labial provoqué expérimentalement par des UV (RR : 0,07 ; IC 95 % : 0,01-0,33 ; n = 111)

I Revues générales

mais pas lors de l'exposition naturelle au soleil (RR: 1,13; IC 95 % : 0,25-5,06; n = 51).

Aucune efficacité n'a été démontrée pour la lysine, des suppléments oraux vitaminiques, des gammaglobulines, des vaccins à base de sous-unité d'HSV-1 ni pour le vaccin anti-fièvre jaune dans la prévention des récurrences de l'herpès oro-labial récidivant [9].

D'autres thérapeutiques ont vu le jour récemment, comme l'association d'antiviraux et de corticostéroïdes faibles en application topique (ACV à 5 %, hydrocortisone à 0,1 %). Il a été démontré que cette association se révèle plus efficace que l'ACV en crème seul ou que le corticostéroïde en crème seul pour l'herpès oro-labial concernant la réduction du temps de guérison [10]. D'autres options thérapeutiques consistent en l'application sur les lésions oro-labiales d'un *patch* d'hydrocolloïde seul (Compeed) – une à plusieurs fois par jour en fonction de l'adhésion du *patch* – ou de *patches* contenant de l'ACV. Dans ce dernier cas, il s'agit de l'application unique d'une tablette autoadhésive buccale (ACV Lauriad), permettant une libération élevée et prolongée d'ACV dans la cavité orale. Dans une étude multicentrique, en double aveugle et contrôlée par placebo, ce traitement s'est montré supérieur concernant la rapidité du temps de guérison (5,6 vs 6,4 jours). En outre, le groupe traité avait des périodes de rémission nettement plus longues (205 vs 165 jours) [11].

Dans le cadre du traitement préventif de l'herpès génital, un gel barrière (CS21) a été étudié et a montré des améliorations plus importantes des différents paramètres évalués (temps de guérison, douleurs et symptômes subjectifs) par rapport aux antiviraux et au placebo [12]. Une autre étude a évalué l'utilisation d'un gel à base de ténofovir en péri-coïtal *versus* placebo dans la prévention de l'acquisition de l'herpès génital. Cette étude rapporte un taux d'incidence de

- ACV 5 mg/kg/8 heures.
- Augmenter la posologie de l'ACV à 10 mg/kg/8 heures.
- Essayer un autre antiviral TK-dépendant :
 - VCV (1 000 mg, 3 ×/j);
 - FCV (250-500 mg, 3 ×/j).
- Passage à un traitement antiviral non TK-dépendant :
 - Foscarnet (50 % solution, au moins 2 ×/j);
 - Cidofovir (1-3 % onguent);
 - Foscarnet (40 mg/kg, 3 ×/j ou 60 mg/kg, 2 ×/j);
 - Cidofovir (3-5 mg/kg/j, 5-10 jours, à administrer avec du probénécide);
 - Thalidomide.
- Considérer l'excision chirurgicale pour une ou plusieurs petites lésions isolées.

Tableau I : Algorithme thérapeutique des lésions verruqueuses à HSV ou VZV.

10,2 cas pour 100 patients-années *versus* 21 cas dans le groupe placebo [13].

Les inhibiteurs de l'hélicase-primase, comme l'amenavir et le pritelivir, sont de nouvelles substances antivirales qui possèdent de puissantes capacités inhibitrices contre les virus HSV-1, HSV-2 et VZV. Ils ne sont pas dépendants des thymidines kinases (TK's) et seront donc particulièrement intéressants en cas de résistance aux antiviraux classiques [14].

L'algorithme thérapeutique des lésions verruciformes est résumé dans le **tableau I** [3].

Les douleurs post-zostériennes (DPZ) sont les complications les plus redoutées après le zona et leur incidence augmente avec l'âge du patient. À ce jour, il n'existe aucun traitement réellement efficace, ni préventif ni curatif, pour ces DPZ.

Une étude récente évaluant un traitement par laser à basse puissance (*Low-level laser therapy*, LLLT) a permis de diminuer la fréquence et l'intensité des DPZ dans le groupe ayant été traité dans les 5 premiers jours à 1 mois (RR: 0,21; IC 95 % : 0,068-0,632; p = 0,006), 3 mois (RR: 0,112; IC 95 % : 0,014-0,886; p = 0,038) et à 6 mois (RR: 0,123; IC 95 % : 0-0,606; p = 0,021) par rapport

au groupe contrôle. La LLLT serait donc uniquement intéressante dans les premiers jours qui suivent le zona [15].

■ Vaccinations

La vaccination contre l'herpès oro-labial récidivant et l'herpès génital récidivant est encore au stade expérimental, et seuls certains vaccins arrivent au stade d'investigations précliniques [16]. Surtout, la lutte contre l'HSV-2 incite au développement d'un vaccin efficace, sachant qu'il multiplie par 3 le risque d'acquérir le virus VIH [17].

Récemment, un système de vaccination à base de cellules dendritiques, activées par GM-CSF et IFN α et chargées avec la glycoprotéine D recombinante de l'HSV-1, a été testé chez des patients souffrant d'herpès oro-labial récidivant. Il en résulte une diminution de 50 % des récurrences. À 48 mois, 85,7 % des 14 patients montrent toujours une incidence diminuée des récurrences de l'herpès oro-labial [18].

L'efficacité de la vaccination contre la varicelle, et plus récemment le zona, est bien établie. Ces vaccins sont basés sur une vaccination de type virus vivant atténué.

La nouvelle vaccination HZ, comprenant la glycoprotéine gE du VZV et un système d'adjuvant AS01B, montre une diminution du risque de zona de 97,2 % chez des patients de 50 ans et plus. Récemment, ces données ont été confirmées pour des patients de 70 ans et plus qui ont été vaccinés à deux reprises à 1 mois d'intervalle, avec 23 cas de zona chez les patients vaccinés et 223 chez des patients ayant reçu un placebo, après un suivi moyen de 3,7 ans, montrant donc une efficacité vaccinale de 89,8 %. L'efficacité vaccinale contre les douleurs post-zostériennes était de 88,8 % [19]. Ce type de vaccin apparaît par conséquent bien supérieur au vaccin de la varicelle vivant atténué qui montrait une réduction d'environ 66 % de l'incidence du zona et de 50 % des DPZ. Ce vaccin risque donc de nous obliger à revoir toute notre politique en termes de santé publique.

POINTS FORTS

- Dans les manifestations cliniques atypiques et plus rares, liées à l'HSV et au VZV, on retiendra les réactions vasculaires (HSV-1), verruciformes (HSV et VZV), les infections du mamelon (HSV-1 et HSV-2), l'herpès oro-labial zostérimforme et les infections par HSV mimant une hidrosadénite ou une dyshidrose.
- La présence des lésions satellites est un indicateur facile, rapide et fiable d'un patient avec un risque de zona sévère et étendu.
- Les inhibiteurs de l'hélicase-primase (amenavir, pritelivir) sont des nouvelles substances anti-HSV et anti-VZV, non dépendantes des thymidines kinases et intéressantes dans la prise en charge des infections résistantes aux antiviraux habituels.
- Un nouveau vaccin contre le zona, basé sur la glycoprotéine E et un système adjuvant AS01B, montre une efficacité supérieure par rapport au vaccin vivant atténué.

BIBLIOGRAPHIE

1. EL HAYDERI L, PAUROBALLY D, FASSOTTE MF *et al.* Herpes simplex virus type-1 and pyogenic granuloma: a vascular endothelial growth factor-mediated association? *Case Rep Dermatol*, 2013;5:236-243.
2. WAUTERS O, LEBAS E, NIKKELS AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:e217-227.
3. WERNER RN, NIKKELS AF, MARINOV B *et al.* European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 1: Diagnostic means. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:9-19.
4. EL HAYDERI L, BONTEMS S, NIKKELS-TASSOUDI N *et al.* Satellite lesions accompanying herpes zoster: a new prognostic sign for high-risk zoster. *Br J Dermatol*, 2015;172:1530-1534.
5. CALABRESE LH, XIE F, YUN H *et al.* Herpes zoster and the risk for stroke in patients with autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:439-446.
6. LIN TY, YANG FC, LIN CL *et al.* Herpes zoster infection increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide cohort study. *Medicine* (Baltimore), 2016;95:e4480.
7. WANG YP, LIU CJ, HU YW *et al.* Risk of cancer among patients with herpes zoster infection: a population-based study. *CMAJ*, 2012;184:E804-809.
8. COTTON SJ, BELCHER J, ROSE P *et al.* The risk of a subsequent cancer diagnosis after herpes zoster infection: primary care database study. *Br J Cancer*, 2013;108:721-726.
9. CHI CC, WANG SH, DELAMERE FM *et al.* Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*, 2015:CD010095.
10. NGUYEN HP, STIEGEL KR, DOWNING C *et al.* Recent approval of Xerese in Canada: 5% acyclovir and 1% hydrocortisone topical cream in the treatment of herpes labialis. *Skin Therapy Lett*, 2014;19:5-8.
11. BIEBER T, CHOSIDOW O, BODSWORTH N *et al.* LIP Study Group. Efficacy and safety of acyclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP Trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:791-798.
12. KHEMIS A, DUTEIL L, TILLET Y *et al.* Evaluation of the activity and safety of CS21 barrier genital gel® compared to topical acyclovir and placebo in symptoms of genital herpes recurrences: a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1158-1164.
13. ABDOOL KARIM SS, ABDOOL KARIM Q, KHARSANY AB *et al.* CAPRISA 004 Trial Group. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 Infection. *N Engl J Med*, 2015;373:530-539.
14. BIRKMANN A, ZIMMERMANN H. HSV antivirals - current and future treatment options. *Curr Opin Virol*, 2016;18:9-13.
15. CHEN YT, WANG HH, WANG TJ *et al.* Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:572-577.
16. STANFIELD B, KOUSOULAS KG. Herpes simplex vaccines: Prospects of live-attenuated HSV vaccines to combat genital and ocular infections. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2015;2:125-136.
17. JOHNSTON C, GOTTLIEB SL, WALD A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. *Vaccine*, 2016;34:2948-2952.
18. LEPLINA O, STAROSTINA N, ZHELTOVA O *et al.* Dendritic cell-based vaccines in treating recurrent herpes labialis: Results of pilot clinical study. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:3029-3035.
19. CUNNINGHAM AL, LAL H, KOVAC M *et al.* ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*, 2016;375:1019-1032.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.