

# Les porteurs du virus de l'herpès sont-ils menacés?

Autor(en): **Reusser, Pierre**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Actes de la Société jurassienne d'émulation**

Band (Jahr): **99 (1996)**

PDF erstellt am: **21.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-684445>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



# Les porteurs du virus de l'herpès sont-ils menacés ? <sup>1</sup>

par Pierre Reusser

Les virus de l'herpès sont partout présents, c'est-à-dire ubiquitaires. Leur famille compte environ 100 espèces, dont 8 concernent l'homme. Le tableau 1 montre une liste de ces 8 virus de l'herpès chez l'homme et les manifestations cliniques principales qu'ils causent. Tout sujet ayant été contaminé par l'un de ces virus demeure porteur jusqu'à la fin de ses jours. Selon l'espèce de virus, de 25 à 90 % des adultes de la population des pays industrialisés en hébergent (fig. 1) ; dans les pays en voie de développement ces taux sont encore plus élevés.

On peut cependant être infecté sans devenir malade : la grande majorité des porteurs de virus ne vont pas devenir symptomatiques.

Une manifestation clinique couramment observée est due à l'herpès simplex type 1 qui touche les lèvres et le menton. Les zones cutanées atteintes se couvrent de petites vésicules groupées en bouquet qui, après quelques jours, se transforment en croûtes et guérissent. Ces lésions

Virus	Maladies principales
Herpès simplex type 1 (HSV-1)	Herpès oro-facial
Herpès simplex type 2 (HSV-2)	Herpès génital
Varicelle-zoster (VZV)	Varicelle, zona
Cytomégalie (CMV)	Rétinite, pneumonie
Epstein-Barr (EBV)	Mononucléose infectieuse
Human herpesvirus 6 (HHV-6)	Fièvre de trois jours
Human herpesvirus 7 (HHV-7)	Fièvre de trois jours?
Human herpesvirus 8 (HHV-8)	Sarcome de Kaposi

Tableau 1: Les virus de l'herpès chez l'homme.



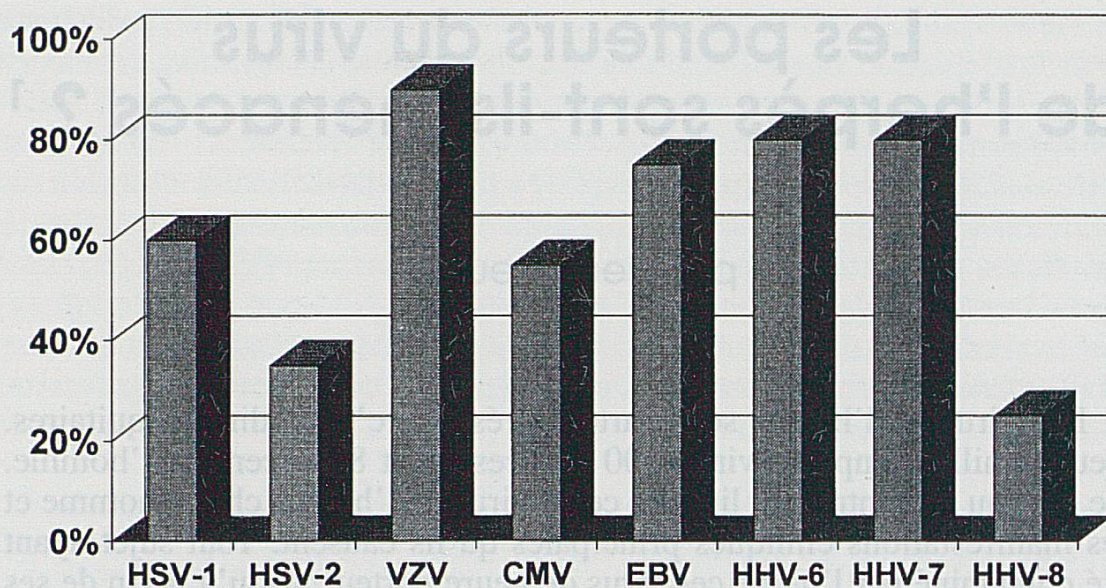


Fig. 1 : Séroprévalence des virus de l'herpès dans une population d'adultes sains en pays industrialisés

s'accompagnent souvent de fièvre ce qui leur vaut la dénomination de « boutons de fièvre ».

La varicelle est une autre manifestation virale fréquente. Elle survient à la suite d'un premier contact du patient avec le virus de l'herpès varicelle-zoster qui a généralement lieu au cours de la prime enfance. Avec l'âge, le porteur de ce virus peut subir une seconde atteinte, le zona.

Mais avant d'examiner de plus près la portée des virus herpétiques, faisons une brève incursion historique. L'émergence de vésicules sur la peau et les muqueuses due à ces virus était déjà connue dans l'Antiquité. Selon la tradition, Hippocrate, célèbre médecin grec du V<sup>e</sup> siècle avant notre ère, avait décrit les lésions faciales de l'herpès simplex. La médecine grecque connaissait aussi la varicelle et le zona. Bien plus tard, à la cour de Louis XV, le tableau clinique de l'herpès genitalis fut établi et cette maladie classée parmi les maladies vénériennes. Jean Astruc, médecin de cour, la décrivit en 1736 dans son *Traité des maladies vénériennes*.

La nature virale des agents à l'origine des maladies herpétiques n'a cependant été découverte qu'au cours de notre siècle. Durant les années vingt, Parker et Nye isolèrent le virus de l'herpès simplex. Il fallut toutefois attendre les années cinquante pour que soient découverts l'essence virale de la varicelle, de l'herpès zoster, et de l'infection au cytomégalo virus ; ce n'est que récemment que cette famille de virus a été caractérisée par la biochimie, l'immunologie et la biologie moléculaire. L'herpétologie médicale est par conséquent une discipline récente. Elle sera encore selon toute probabilité à l'origine de bien des surprises. Ainsi, au cours des seules dix dernières années, trois nouveaux représentants



de cette famille ont été décelés. On ne dispose de médicaments actifs et bien tolérés pour les combattre que depuis les années quatre-vingt.

Après cet aperçu historique, examinons quelques aspects généraux des infections herpétiques (Fig. 2). Lorsqu'un organisme est atteint pour la première fois par un virus de l'herpès, il s'ensuit une infection primaire : dans les cellules touchées, les virus sont répliqués, c'est-à-dire multipliés, puis disséminés dans les cellules voisines et même des organes éloignés. Ce processus peut soit provoquer des symptômes, soit passer inaperçu. A la suite de cette infection primaire, le virus entrera dans une phase de latence – une sorte de sommeil – et se maintiendra au sein des cellules de l'hôte durant toute la vie de celui-ci. Le système immunitaire de l'hôte devenu porteur permanent ne sera pas en mesure d'éradiquer le virus, mais seulement d'en empêcher le réveil. Si des facteurs donnés altèrent cette défense immunitaire, le virus peut être réactivé et se remettre à proliférer en suscitant les symptômes de la maladie. La réactivation de virus herpétiques latents est une importante source d'infection.

Etre porteur de virus n'est pas synonyme de maladie. On distingue trois stades déterminés par l'état du système immunitaire :

- le stade de latence. Le virus herpétique loge dans les cellules de l'hôte sans proliférer. Il ne peut être détecté dans les humeurs corporelles au moyen de cultures. Le patient n'a pas conscience de l'infection latente ;
- l'infection proprement dite. Le virus prolifère et peut être mis en évidence dans les sécrétions corporelles, le sang ou les tissus par des cultures. Le patient n'accuse toujours pas de symptômes mais pourra contaminer son entourage ;

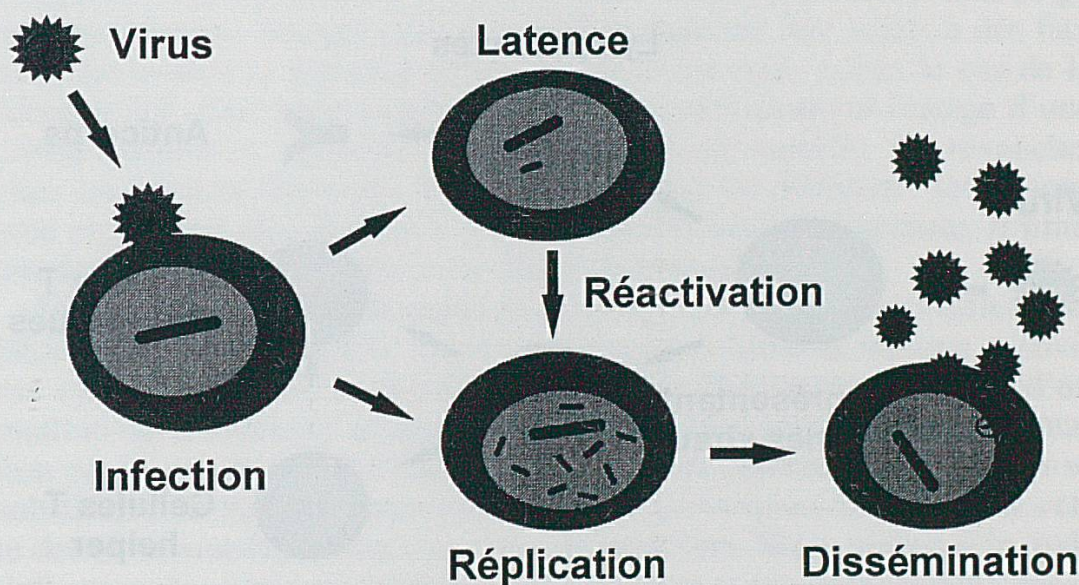


Fig. 2 : Infection par les virus de l'herpès.



- l'apparition de la maladie. La prolifération et la dissémination des virus atteignent un degré occasionnant des lésions tissulaires. Le patient est incommodé par des symptômes.

Le système immunitaire contrôle la réactivation et la prolifération virale (Fig. 3). Lorsqu'un virus entre en contact avec ce système, il est capté par des cellules porteuses d'antigènes et transformé de sorte que certains de ses constituants entrent en contact avec un sous-groupe de globules blancs du sang, les lymphocytes B et T. Les lymphocytes B produisent des protéines spécifiques contre le virus : les anticorps. Les lymphocytes T sont responsables de la défense immunitaire à médiation cellulaire.

Au cours des dernières années, il s'est avéré que la défense contre les virus herpétiques par les anticorps était nettement moins importante que celle à médiation cellulaire. C'est par conséquent cette dernière qui est déterminante pour la lutte contre les virus herpétiques. Une partie des lymphocytes sont cytotoxiques : ils reconnaissent et détruisent le tissu infecté où les virus prolifèrent. Ce phénomène est hautement spécifique de sorte que les tissus sains se trouvent épargnés.

Nous avons évalué l'incidence des lymphocytes T chez des leucémiques ayant bénéficié d'un traitement intensif, suivi d'une transplantation de moëlle osseuse provenant d'un donneur en bonne santé. Dans les premiers temps consécutifs à la transplantation, ces patients sont hautement immunodéprimés et menacés surtout de pneumonie à cytomégalo-virus. Des lymphocytes T cytotoxiques ont pu être mis en évidence chez 10 des 20 patients entrant dans l'étude. Aucun de ces dix patients n'a

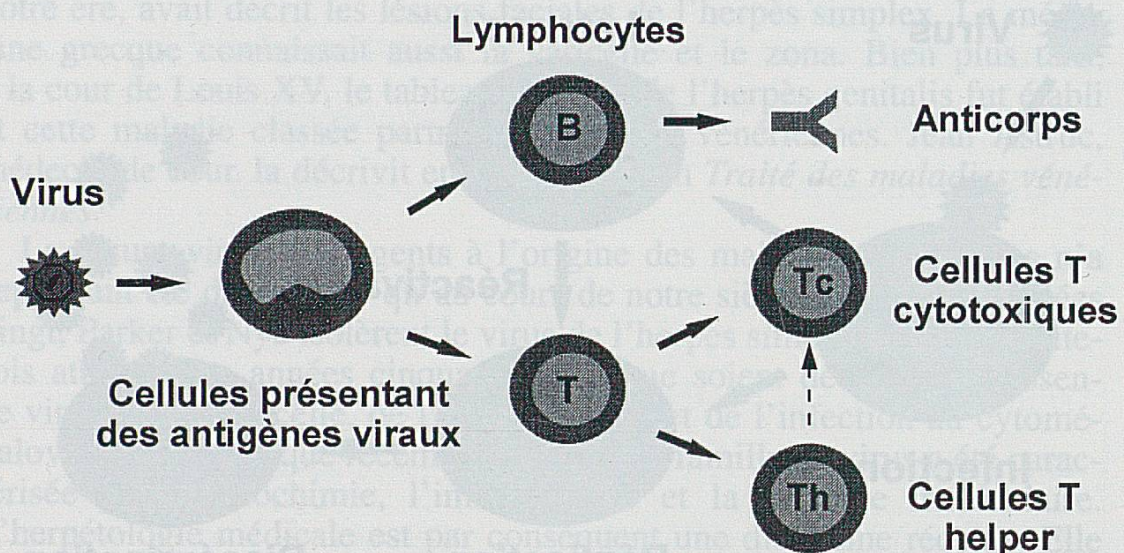


Fig. 3 : Défense immunitaire spécifique au virus.



contracté de pneumonie, alors que chez les 10 autres patients où les lymphocytes T étaient absents, 6 eurent une pneumonie, mortelle dans 5 cas.

En résumé, cette étude illustre la portée de la lutte contre les cytomegalovirus par les lymphocytes T cytotoxiques. Existe-t-il des moyens de renforcer cette composante du système immunitaire lors d'immunodépression ? Voilà la question qui se pose.

Des méthodes de transfert sur l'homme de lymphocytes T cytotoxiques antiviraux spécifiques ont été développées récemment. A Seattle (USA), Ridell et coll. ont mis la méthode suivante au point : ils ont prélevé des leucocytes chez un donneur en bonne santé puis, en laboratoire, ils ont isolé des précurseurs de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques au cytomegalovirus. A partir de l'une de ces cellules ils ont obtenu par culture un clone de 10 milliards de cellules identiques au cours d'un processus d'une durée de 30 jours environ. Cette population de cellules est destinée à être injectée dans le circuit sanguin du patient immunodéprimé. 14 patients ont ainsi été traités à Seattle, sans désagrément pour eux. Malgré le risque élevé auquel ils étaient soumis, aucun d'eux n'a contracté une affection à cytomegalovirus.

A l'exemple du cytomegalovirus, nous avons vu que le statut immunologique du patient est décisif quant à la menace d'une affection herpétique chez les porteurs de virus. D'autres exemples cliniques serviront à préciser l'incidence de ce statut sur les infections par les virus de l'herpès simplex, de l'herpès varicelle-zoster, ainsi que de la cytomégalie. Un regard sera porté aussi sur les possibilités de traitement de la maladie déclarée.

Le virus de l'herpès simplex type 1 se manifeste, comme nous l'avons déjà signalé, par de petites vésicules cutanées (boutons de fièvre). L'infection est autolimitée lors de système immunitaire intact et n'exige aucune thérapie. Malgré cela, ces patients peuvent être sujets à des facteurs favorisant la réactivation des virus. C'est entre autres le cas de la lumière UV. Une forte exposition au soleil est à éviter et l'usage d'une crème antisolaires conseillé. Un médicament est superflu. En revanche, chez les immunodéprimés, le tableau clinique est différent : les lésions sont en général plus étendues et un traitement médical s'impose. Il limitera leur extension et abrégera la durée de la maladie.

Dès les années 1980, le médecin dispose d'un médicament efficace et bien toléré contre l'herpès simplex : l'acyclovir (nom de marque « Zovirax »). Il s'agit d'une molécule voisine, mais légèrement différente d'un maillon de la chaîne d'acide désoxyribonucléique porteuse de l'information génétique du virus. Cette molécule sera incorporée par le virus et se substituera au maillon naturel de la chaîne, provoquant la rupture de cette dernière, empêchant ainsi le virus de proliférer. Mais, même si la multiplication des virus est inhibée par l'acyclovir et les médicaments apparentés, les virus ne sont pas détruits et le patient en demeure porteur.



Efficacité élevée et bonne tolérance font de l'acyclovir le médicament de choix dans le traitement de l'herpès simplex chez les immunodéprimés.

Le virus de l'herpès simplex type 2 provoque en général des lésions au niveau des organes génitaux. Aucune menace sérieuse ne pèse sur les patients immunocompétents, ils peuvent tout au plus être gênés par de fréquentes récurrences. C'est pourquoi on a examiné, dans un passé récent, si les porteurs de ce type de virus pouvaient être protégés de la récurrence au moyen de thérapies de longue haleine par l'acyclovir. Une étude a démontré que les patients traités de manière continue pendant trois ans présentaient nettement moins de récurrences que ceux ayant reçu un placebo.

Le troisième virus du groupe des virus de l'herpès est celui de la varicelle-zoster. Après une primo-infection se manifestant sous forme de varicelle, le virus passe à une phase de latence qui n'est plus perçue par le patient. Chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés, le virus peut se réactiver et provoquer un zona, appelé aussi herpès zoster.

L'herpès zoster débute par des douleurs et des troubles du toucher dans les zones concernées. Une rougeur bien délimitée apparaît, couverte après quelques jours de petites vésicules groupées en bouquets. Les éruptions cutanées ne se manifestent que sur un côté du corps et, lorsque la défense immunitaire est intacte, elles disparaissent après deux semaines environ, même en l'absence de traitement antiviral.

Un facteur favorisant le déclenchement du zona est l'âge. La fréquence de l'herpès zoster a été évaluée sur une population urbaine des États-Unis au cours d'une étude portant sur 15 ans. Elle a démontré que cette fréquence augmente avec l'âge des patients.

L'immunodépression est un autre facteur important de risque. Des patients atteints de sida – donc immunodéprimés – ont été comparés à des personnes non atteintes. Dans chaque catégorie d'âge, le zona a été plus fréquent chez les patients souffrant de sida que chez les autres. Cependant, le cumul des deux facteurs à risques, l'âge avancé et l'immunodépression, a été la cause d'un nombre plus élevé de zonas.

L'herpès zoster ne menace pas la vie des porteurs de virus à défense immunitaire normale, mais peut être à l'origine de complications qui en diminuent la qualité. Parmi ces complications, la douleur persistant après la guérison dans la zone touchée par l'éruption est la plus conséquente. Cette douleur peut se prolonger durant des mois, voire des années. 70 % des patients âgés de plus de 70 ans en souffrent.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'herpès zoster peut s'étendre à toute la surface cutanée et, cas échéant, toucher aussi les organes internes, ce qui représente un danger vital.

Trois médicaments sont actuellement disponibles pour lutter contre l'herpès zoster. Depuis peu, le valaciclovir et famciclovir se sont ajoutés



à l'acyclovir, jusque-là médicament de choix. Ces deux agents nouveaux ont l'avantage d'atteindre des taux sanguins élevés après une prise orale et doivent par conséquent être administrés moins souvent que l'acyclovir.

Une thérapie contre l'herpès zoster doit être induite dans tous les cas chez les immunodéprimés afin d'éviter l'extension de l'infection. Un traitement ne s'impose pas lors de défense immunitaire normale. Il est cependant recommandé lorsque les yeux sont atteints. Il en va de même pour les patients âgés de plus de 60 ans et souffrant d'une éruption très étendue et douloureuse, mais à condition que la thérapie soit induite dans les 48 heures consécutives à l'apparition des symptômes cutanés. Plus le traitement sera initié tôt, plus les chances de succès seront élevées.

Autre facteur important à considérer : la thérapie à l'acyclovir ne supprime pas les douleurs de longue durée causées par l'herpès zoster. Actuellement des recherches sont poussées afin d'établir si les nouveaux médicaments sont plus favorables pour éviter ces douleurs.

Le quatrième et dernier virus dont il sera question ici est le cytomégalovirus. Comme les autres maladies virales évoquées, ce virus ne pose pas de problème au porteur à défense immunitaire normale, mais fait courir des risques à l'immunodéprimé. Chez les malades du sida, l'infection à cytomégalovirus touche fréquemment la rétine. Il n'est pas rare non plus que le tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur soit atteint. Les autres organes ne sont qu'exceptionnellement concernés. Le patient atteint à la rétine a une vision floue et déformée, son champ visuel est lacunaire. L'absence de traitement peut conduire à la cécité. Une particularité du cytomégalovirus est que l'agression des organes varie en fonction de la cause de l'immunodéficiences. La pneumonie à cytomégalovirus est par exemple la maladie infectieuse la plus courante chez les patients receveurs de greffe d'organe, par contre elle est rare chez les patients souffrant du sida. Un taux de mortalité élevé est lié à cette pneumonie en l'absence de traitement.

Quels sont les médicaments indiqués dans le traitement des maladies à cytomégalovirus ? L'acyclovir n'a qu'une faible efficacité, le ganciclovir découvert au milieu des années 80 est 100 fois plus actif. Chez les patients ayant le sida, le ganciclovir, selon l'organe touché, améliore ou stabilise la maladie dans 78 à 85 % des cas. A l'époque où ce médicament n'existait pas, ces taux n'étaient que de 10 à 17 %. Depuis peu, le ganciclovir existe aussi sous forme de capsules alors qu'auparavant il n'était administré que sous forme d'infusion intraveineuse. Dans certaines indications la forme orale peut se substituer à la forme parentérale : les patients doivent cependant avaler 12 capsules par jour, ce qui n'est pas sans poser de problèmes. Un effet secondaire majeur du ganciclovir est qu'il peut inhiber l'hématopoïèse. Chez environ 40 % des



patients, on constate une diminution des globules blancs qui, si elle est accentuée, exige l'interruption du traitement. Quelle est alors la solution de remplacement ?

Depuis peu, un médicament nouveau, le foscarnet, avec une efficacité comparable à celle du ganciclovir se trouve sur le marché. Il ne peut toutefois être administré qu'en infusion intraveineuse et a pour effet secondaire principal de perturber la fonction rénale.

En résumé, les avantages et désavantages des deux remèdes actifs contre les cytomégalovirus empêchent un choix préférentiel. L'idéal serait des substances occasionnant peu d'effets secondaires et pouvant être données par voie orale.

Evoquons encore une menace qui pèse sur les porteurs de virus : la résistance acquise par ces agents pathogènes à l'égard des médicaments destinés à les combattre.

Nous avons effectué une enquête auprès de centres européens de transplantation afin de connaître si des virus herpétiques résistants avaient été constatés. Un quart de ces centres ont répondu affirmativement quant au virus de l'herpès simplex et 28 % quant au cytomégalovirus, mais le nombre de patients porteurs de virus résistants s'est avéré faible. Chez les malades du sida, une fréquence de résistance de 5 % pour les virus de l'herpès simplex et de 8 % pour les cytomégalovirus ressort des investigations.

La réponse à la question posée dans le titre de cet exposé, à savoir si les porteurs de virus sont menacés, dépend en premier lieu de leur état immunologique. Les patients dotés d'une défense immunitaire normale ne sont pas menacés, les immunodéprimés en revanche sont exposés à un risque élevé. Aujourd'hui, nous disposons de remèdes efficaces pour combattre ces virus, mais une question demeure ouverte : la résistance des virus aux médicaments progressera-t-elle jusqu'à devenir problématique ?

Posons maintenant un regard sur l'avenir. A quels problèmes en relation avec les virus herpétiques la recherche scientifique devra-t-elle trouver une solution ?

L'état de latence des virus devra être mieux compris pour découvrir la voie à suivre permettant de détruire les cellules hébergeant ces virus « en sommeil. » Les investigations devront aussi être orientées vers les mécanismes de réactivation des virus et fournir éventuellement la clé pour intervenir dans ce processus. Il est en outre nécessaire de créer de nouveaux médicaments plus actifs, mieux tolérés et pouvant être administrés par voie orale. Des traitements de rechange devront être conçus pour juguler l'émergence de virus résistants. Enfin, l'étude de méthodes pour renforcer la défense immunitaire à l'égard des virus sera poussée : recherche de vaccins et de possibilités de transfert de cellules immunes spécifiques.



L'ensemble de ces mesures devraient réduire les menaces pesant sur les porteurs de virus herpétiques à un minimum.

*Pierre Reusser (Bâle), D<sup>r</sup> med., privat-docent à l'Université de Bâle, est spécialiste en médecine interne avec sous-spécialités en onco-hématologie et en infectiologie.*

N.B. : Pour les références à la littérature, prière de contacter l'auteur.

NOTE

<sup>1</sup> Exposé présenté au colloque du CES du 18.11.1995.



Le traitement des infections herpétiques par les médicaments antiviraux est-il efficace ?

Depuis peu, un médicament nouveau, le foscarnet, avec une efficacité certaine, a été introduit sur le marché. Les études cliniques ont démontré que le foscarnet est efficace contre les infections herpétiques.

En résumé, les avantages et inconvénients des deux médicaments sont les suivants : le foscarnet agit en inhibant la fonction de l'ADN polymérase, ce qui empêche la multiplication du virus. Les effets secondaires sont généralement légers et transitoires.

La résistance aux médicaments antiviraux est un problème qui se pose de plus en plus. Les études cliniques ont montré que la résistance aux médicaments antiviraux est un problème qui se pose de plus en plus.

NOTA  
Nous avons effectué une enquête auprès de centres européens de traitement des infections herpétiques. Les résultats de cette enquête ont été publiés dans le *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. On constate que la résistance aux médicaments antiviraux est un problème qui se pose de plus en plus. Chez les malades de sida, une fréquence de résistance de 5 % pour le virus de l'herpès simplex et de 3 % pour le virus de l'herpès simplex ont été constatés.

La réponse à la question posée dans le titre de cet exposé, à savoir si les patients de virus sont mieux soignés depuis le début de leur traitement, est affirmative. Les patients atteints d'une défense immunitaire normale ne sont pas touchés, les immunodéprimés en revanche sont exposés à un risque élevé. Aujourd'hui, nous disposons de médicaments efficaces pour combattre ces virus, mais une question demeure ouverte : la résistance aux médicaments antiviraux est-elle un problème qui se pose de plus en plus ?

Pour conclure, on se demande : à quel avenir ? La recherche scientifique devra-t-elle trouver une solution ?

L'ère de l'antibiotique des virus devra être mieux comprise pour découvrir la voie à suivre permettant de détruire les cellules hébergeant les virus. Les investigations devront être orientées vers les mécanismes de réactivation des virus et surtout éventuellement la clé pour intervenir dans ce processus. Il est en outre nécessaire de créer de nouveaux médicaments plus actifs, mieux tolérés et pouvant être administrés par voie orale. Les traitements de soutien doivent être mieux connus. Les investigations doivent être orientées vers les mécanismes de réactivation des virus et surtout éventuellement la clé pour intervenir dans ce processus. La recherche de vaccins et de possibilités de transfert de cellules immunitaires spécifiques.