



HAL
open science

Herpès de la muqueuse orale

Laura Tamisier

► **To cite this version:**

| Laura Tamisier. Herpès de la muqueuse orale. Chirurgie. 2021. dumas-03364504

HAL Id: dumas-03364504

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03364504v1>

Submitted on 4 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Herpès de la muqueuse orale

Présentée par

TAMISIER Laura

Né(e) le 24/03/1987

A Aix-en-Provence

(13)

Thèse soutenue le **Judi 11 Mars 2021**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RASKIN Anne

Assesseurs : Docteur CATHERINE Jean-Hugues

Docteur CAMPANA Fabrice

Docteur HAMMOUTENE Stéphane

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Herpès de la muqueuse orale

Présentée par

TAMISIER Laura

Né(e) le 24/03/1987

A Aix-en-Provence

(13)

Thèse soutenue le **Judi 11 Mars 2021**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RASKIN Anne

Assesseurs : Docteur CATHERINE Jean-Hugues

Docteur CAMPANA Fabrice

Docteur HAMMOUTENE Stéphane

ADMINISTRATION

Mise à jour : sept. 2020

Doyens Honoraires

Professeur	Raymond SANGIUOLO†
Professeur	Henry ZATTARA
Professeur	André SALVADORI
Professeur	Jacques DEJOU

Doyen Assesseurs

Professeur	Bruno FOTI
Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN

Directeurs de Départements

Formation Initiale

Recherche

Formation Continue

Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN
Professeur	Frédéric BUKIET

Charges de missions

Relations Internationales

Internat et Diplômes d'études spécialisées

Affaires générales

Professeur	Hervé TASSERY
Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Docteur	Patrick TAVITIAN

Responsable des Services Administratifs et Techniques Madame Katia LEONI

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric (58-01)
FOTI Bruno (56-02)
LE GALL Michel (56-01)
MONNET-CORTI Virginie (57-01)
ORTHLIEB Jean-Daniel (58-01)
RASKIN Anne (58-01)
RUQUET Michel (58-01)
TARDIEU Corinne (56-01)
TARDIVO Delphine (56-02)
TASSERY Hervé (58-01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad (65)

PROFESSEURS EMERITES

DEJOU Jacques
HUE Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard (58-01)	LAN Romain (56-02)
BANDON Daniel (56-01)	LAURENT Michel (58-01)
BELLONI Didier (57-01)	LAURENT Patrick (57-01)
BOHAR Jacques (56-01)	MAILLE Gérald (58-01)
CAMOIN Ariane (56-01)	PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)	POMMEL Ludovic (58-01)
CATHERINE Jean-Hugues (57-01)	PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
GAUBERT Jacques (56-01)	RÉ Jean-Philippe (58-01)
GIRAUD Thomas (58-01)	ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
GIRAUDEAU Anne (58-01)	STEPHAN Grégory (58-01)
GUIVARC'H Maud (58-01)	TAVITIAN Patrick (58-01)
JACQUOT Bruno (58-01)	TERRER Elodie (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)	TOSELLO Alain (58-01)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

BALLESTER Benoît (58-01)
BLANCHET Isabelle (56-01)
MENSE Chloé (58-01)
SILVESTRI Frédéric (58-01)

ASSISTANTS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES

AL AZAWI Hala ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	HAHN-GOLETTI Larissa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ANTEZACK Angeline ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	LIOTARD Alicia ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ARNIER Canelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MANSUY Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
BACHET-DORISON Damienne ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MARTIN William ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CAMBON Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MATTERA Rémi ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CASAZZA Estelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MELLOUL Sébastien ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
CASTRO Romain ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	PARFU Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DAVID Laura ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	PASCHEL Laura ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DEVICTOR Alix ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	PILLIOL Virginie ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DODDS Méлина ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	REPETTO Andréa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DRAUSSIN Thierry ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾	ROMANET Yvan ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
DUMAS Cathy ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	SANTUNIONE Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
HADJ-SAID Mehdi ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	VINAÏ Michael ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS DES UNIVERSITES ASSOCIES

GRINE Ghilès ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
HOUVENAEGHEL Brice ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

Intitulés des sections CNU :

- *56^{ème} section : Développement, croissance et prévention*
- *56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale*
- *56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale*
- *57^{ème} section : Chirurgie orale ; Parodontologie ; Biologie Orale*
- *57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale*
- *58^{ème} section : Réhabilitation orale*
- *58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux*

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers

Remerciements

Aux membres du jury :

À la présidente du jury, **Madame le Professeur Raskin Anne**, je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider mon jury. Merci pour votre bienveillance, vos conseils, nos discussions si enrichissantes pendant cette année passée à vos côtés à l'IGH. Vous êtes à mes yeux un exemple de courage et de réussite. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À **Monsieur le Docteur Catherine Jean-Hugues**, je vous remercie d'accepter de siéger dans mon jury. Merci pour vos conseils et votre bienveillance que ce soit au pavillon ou pour ce travail de thèse. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À mon directeur de thèse, **Monsieur le Docteur Campana Fabrice**, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces années d'études tant à la clinique que pour la rédaction de ce travail de thèse. Merci pour vos conseils, votre disponibilité, votre implication et votre patience. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À **Monsieur le Docteur Hammoutène Stéphane**, je vous remercie d'accepter de siéger dans mon jury. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À ma famille :

À **ma mère** : Merci de m'avoir élevée dans l'amour. Ca n'a pas toujours été facile, il y a eu des hauts et des bas mais tu es toujours là et j'espère te rendre fière. Merci pour ta douceur, ton soutien et ton amour. Je t'aime.

À **mon frère** et **ma sœur** : Malgré des moments compliqués, vous êtes là et je vous aime.

Merci à **mon grand-père Rémy** et à **ma grand-mère Frauke** pour votre amour, votre aide et votre soutien au quotidien et ça depuis toujours. Je vous aime tellement.

Aux Rousset : Tonton Richi, Tata Katoo, mes cousines Lina et Lou, merci d'avoir toujours été là, merci pour vos repas durant ces années de galère, votre écoute, vos blagounettes et votre soutien. Je vous aime fort.

À **mon Amour, Jonathan**, ma vie a tellement changé depuis que tu es là. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour nous. Merci pour ton soutien, ta patience et ton amour. Tu es ma plus belle histoire, ma perle rare, mon amour. Vivement tout ce qui nous attend. Je t'aime.

À notre futur **bébé**, je ne te connais pas encore, je te sens juste bouger et grandir.. et pourtant je t'aime déjà tellement. Il me tarde de te rencontrer.

À **ma marraine**, on ne se voit pas beaucoup car tu es loin mais je sais que tu es là. Merci pour ça.

À **mon grand-père Claude** et **ma tante Brigitte** partis trop tôt, vous êtes dans mon cœur et je ne vous oublierai jamais.

À mes amis :

À **Antho** et **Caro** : Grâce à vous ma vie a changé. Merci pour tout, vivement tous ces moments à venir tous les 4.. tous les 6.... Je vous aime.

À **Nathalie** et **Marion** : Mes copines de ma première vie pro, et vous êtes toujours là! Merci pour votre soutien, vos conseils et nos moments entre filles.. pourvu que ça dure !

À **Ludwig** : Mon ami de toujours. Quelle chance j'ai de t'avoir dans ma vie. On ne se voit pas beaucoup mais tu es toujours là, tu comptes tellement pour moi. Je t'aime.

À toi l'unique **Dr Bron**, on a vécu tellement de choses ensemble que je n'oublierais jamais, de nos études de sage-femme à notre reconversion. Tu comptes tellement pour moi. Merci de faire partie de ma vie. Je t'aime.

À **Marion** : tous ces moments uniques vécus ensemble. Merci de m'avoir fait confiance pour mettre au monde tes 2 enfants, et de m'avoir fait marraine de Kelsy. Merci pour ton soutien, ton aide et ton amitié.

À **Audrey Fonfon, au Pr Rufassss Pierrot, à Anne Chachou** : Mes amis « dentistes ». Cette reprise d'études m'a permis de vous rencontrer, vous êtes des personnes formidables. Nos soirées me manquent, vivement qu'on puisse remettre ça. Merci pour tout ce qu'on a vécu. Je vous aime.

À **Amine** : Mon ami team « reconverti ». Je n'oublierais jamais ce dimanche matin de garde où grâce à toi j'ai eu ce « dé clic ». Merci pour ton aide et tous tes conseils, merci de faire partie de ma vie.

À **Thomas, MH, Marie, et Christine** : Heureuse de vous avoir connus pendant ces années. Cette promo était géniale en particulier grâce à vous.

À **Elodie** : Amie chère à mon cœur. Que de souvenirs inoubliables avec toi ! Et ce n'est pas fini. Merci de faire partie de ma vie.

À **Betty** : Femme d'exception. Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant toutes ces années.

À **Sandrine, Caroline, Sandrine et Anne Laure** : Mes copinettes que j'aime tant. J'espère que nos restos dureront encore longtemps. Merci d'être là depuis toutes ces années. Je vous aime.

À **Renée et Bernard** : Mes voisins adorés. Merci pour vos conseils, votre soutien et tous ces bons repas pendant mes années galères.

À mes binômes **Mathilde et Melvyn**, je n'aurai pas voulu d'autres binômes que vous. Merci pour ces années. Je vous souhaite une bonne continuation et tout le bonheur possible !

À **Laurence, Elodie et Alex** : 3 supergirls. Tellement contente de vous avoir rencontrées, on a vécu de sacrés moments... heureusement que vous étiez là. Love.

À **Alex et au Doc** : Je vous remercie pour ces mois passés ensemble, vous êtes 2 belles rencontres.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction 1
2	Matériel et méthodes 2
3	Résultats 3
4	Discussion 12
5	Conclusion 15
6	Annexe A
7	Bibliographie I

Introduction

Les Herpesviridae forment une famille d'une centaine de sérotypes viraux différents dont huit sont pathogènes pour l'homme (HHV ou Human Herpes Virus 1 à 8) (Tableau 1). Ce sont des virus enveloppés à ADN double brin et de symétrie cubique qui diffèrent par leur structure et leurs principales cibles cellulaires. Les virus herpès simplex (HSV 1 et HSV2 ou HHV1 et HHV2) font partie, avec le virus de la varicelle et du zona (HHV3), des alpha virus. Les virus herpès simplex sont la cause de l'herpès oral et de l'herpès génital, avec classiquement une localisation orale d'HHV1 et une localisation génitale d'HHV2, même si l'infection par l'un ou l'autre de ces deux virus est cliniquement indiscernable (1–3). Après la primo-infection, ils persistent de manière latente au niveau des ganglions sensitifs pendant de nombreuses années où ils ne peuvent pas être éliminés par le système immunitaire ou les traitements antiviraux. Ils peuvent se réactiver et donner une réinfection endogène, que l'on appelle récurrence, à l'origine d'une excrétion virale souvent asymptomatique favorisant l'infection de nouveaux sujets par contact direct et étroit (4). La prévalence de ces infections est importante et l'herpès constitue un problème de santé publique mondial. Si l'infection est le plus souvent bénigne, elle peut présenter dans certaines situations des manifestations et conséquences sérieuses soit par la localisation de l'infection, soit du fait du statut immunitaire du malade.

Le chirurgien-dentiste est au premier plan pour diagnostiquer et traiter les infections de la cavité orale. Toutefois en pratique courante, le diagnostic peut être compliqué, en particulier chez l'immunodéprimé, car les manifestations cliniques peuvent être confondues avec d'autres atteintes aiguës de la muqueuse orale. La place des examens complémentaires peut être alors discutée, notamment pour le chirurgien-dentiste, moins rodé aux pathologies muqueuses. Le traitement est bien codifié et les antiviraux efficaces, mais ils doivent être prescrits dès les premiers symptômes. La cortisone adjuvante reste controversée alors qu'elle est souvent d'une grande utilité devant une clinique parfois spectaculaire.

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue de la littérature sur le virus herpès simplex 1, le plus fréquemment pathogène au niveau oral, afin de rechercher des éléments permettant d'améliorer le diagnostic et la prise en charge.

Abréviation	Nom complet	Pathologies associées	Sous-famille
HSV-1	Herpès Simplex Virus 1	Herpès	Alphaherpesvirinae
HSV-2	Herpès Simplex Virus 2	Herpès	
VZV	Virus Varicelle-Zona	Varicelle / Zona	
CMV	Cytomégalovirus	Manifestations chez l'immunodéprimé	Betaherpesvirinae
HHV-6	Human Herpes Virus 6	Exanthème subit	
HHV-7	Human Herpes Virus 7	Rôle pathogène mal défini	
EBV	Epstein-Barr Virus	Mononucléose infectieuse / tumeur de Burkitt / cancer du nasopharynx asiatique / certaines maladies de Hodgkin	Gammaherpesvirinae
HHV-8	Human Herpes Virus 8	Sarcome de Kaposi / lymphome primitif des séreuses / maladie de Castleman	

Tableau 1. Les huit herpes virus humains connus (4)

Matériel et méthodes

Méthode de recherche pour l'identification des études : une stratégie de recherche de la littérature a été appliquée dans la base de données Pub Med entre mars et juillet 2020, sur les publications allant de 2010 à 2020, afin de répondre à la question de recherche posée selon les critères PICO (Patient, Intervention évaluée, Comparaison et Outcome) :

« Chez les patients atteints d'infection par le virus herpès simplex 1, quels sont les éléments retrouvés dans la littérature permettant d'améliorer leur prise en charge ? ».

Les mots clefs suivants furent entrés dans la base de données en termes Mesh :

((("Herpes Labialis"[Mesh]) OR "Stomatitis, Herpetic"[Mesh]) OR "Herpesvirus 1, Human"[Mesh] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR french[Filter])) AND (2010:2020[pdat]))) AND (((("Mouth"[Mesh]) OR "Oral Manifestations"[Mesh]) OR "Mouth Diseases"[Mesh] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter] OR french[Filter])) AND (2010:2020[pdat])))

Critères d'inclusion et d'exclusion : Les critères d'inclusion furent tous les articles originaux (cas cliniques et études cliniques) répondant à la question de recherche. Les études animales ou *in vitro*, les études publiées en une autre langue que le français ou l'anglais, ainsi que les textes intégraux n'étant pas accessibles via les crédits interuniversitaires, furent exclus.

Recueil et analyse des données : Après exclusion des doublons, les titres et résumés des articles retrouvés sur les bases de données furent évalués indépendamment par deux évaluateurs (FC et LT), conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion. Si les titres et résumés étaient jugés pertinents, le texte intégral poursuivait la phase de sélection. En cas de désaccord, une relecture devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Les articles potentiellement éligibles étaient ensuite sujets à l'évaluation du texte intégral.

Extraction des données : Les données furent extraites et synthétisées selon un tableau d'extraction. Les évaluateurs furent préalablement entraînés à utiliser ce tableau. En cas de désaccord, une relecture commune devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Les données suivantes furent recueillies :

- 1- Auteur, titre, méthodologie
- 2- Données épidémiologiques : nombre de sujet, sérotype viral, prévalence, incidence, physiopathologie
- 3- Données cliniques : signes cliniques, diagnostic, traitement, évolution, complication

Résultats

L'interrogation de la base de données Pub Med a rapporté 317 articles. Après analyses selon les critères d'inclusions et d'exclusions, 82 articles ont été retenus et la lecture des textes intégraux a permis d'inclure 30 articles, couvrant une période de publications de 2011 à 2020. Le diagramme de flux de la recherche bibliographique est en annexe. Une thèse a été retrouvée après une recherche manuelle et incluse. Plus de la moitié des publications concernaient la récurrence labiale de l'infection par HHV1 (19/30 articles).

L'herpès est une maladie infectieuse cutanéomuqueuse très fréquente (1,2) et sa récurrence est courante (5). L'infection par HHV1 est un problème de santé publique à l'échelle mondiale (1,6–8). L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 3,7 milliards d'individus vivent avec l'infection (7).

La primo-infection orale par HHV1 survient généralement chez les enfants de 6 mois à 5 ans (9). La prévalence augmente progressivement de l'enfance à l'âge adulte pour atteindre 67% des personnes âgées de 0 à 49 ans et globalement 70% à 80% des adultes dans le monde (10,11). La récurrence concerne 20% à 40% de la population mondiale (12–17), généralement sous la forme de l'herpès labial (HL), appelé classiquement le « bouton de fièvre ». Dans les pays développés, un tiers de la population souffrirait d'HL récurrent (HLR). Au cours des 20

dernières années, la prévalence de l'HL a augmenté à l'échelle mondiale et sa prévention pose un défi de taille (5). La prévalence, les facteurs de risque et la physiopathologie de la réactivation virale sont mal connus et varieraient en fonction de l'âge, du temps et du contexte géographique. La prévalence de l'HHV1 et de l'HHV2 est plus élevée dans les régions en développement et à l'inverse serait en baisse aux États-Unis (1), atteignant toutefois 70% de la population (18,19). La séroprévalence du virus est estimée à 31 % chez les enfants de 6 à 13 ans, à 40% des adolescents, à 58% chez les Américains immunocompétents âgés de 14 à 49 ans, dont 15 à 40% rapportent des épisodes d'HLR (10,20,21). Les estimations européennes de la séroprévalence varient entre 50 et 80%, avec environ 30% des patients qui présenteraient des récurrences (20). Dans les pays d'Europe orientale, notamment en Bulgarie, les séroprévalences de l'HHV1 et de l'HHV2 seraient plus élevées que dans les pays d'Europe du Nord (Angleterre et Pays de Galles, Allemagne, Pays-Bas, Belgique et Finlande). En France, une enquête démographique, sur plus de 10 000 adultes sélectionnés au hasard, a retrouvé que 14,8% avaient eu un épisode d'HL au cours des 12 derniers mois, et que parmi eux 12,94% avaient eu au moins 6 occurrences au cours des 12 derniers mois (19). En Australie, une enquête populationnelle réalisée entre 1999 et 2000 a retrouvé des séroprévalences de l'HHV1 et de l'HHV2 respectivement de 76% et 12%, plus élevées chez les femmes (80,4% et 16,3% respectivement) que chez les hommes (71,3% et 8,9% respectivement) et s'élevant à 77,3% et 16,4% respectivement, dans la tranche d'âge des 35-44 ans. Barros et al. ont retrouvé que la séropositivité à l'HHV1 était plus élevée chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) que chez les non infectées (22). La charge virale d'HHV1 était significativement plus élevée dans la salive des VIH+ que des VIH- (22). Les anticorps sériques contre HHV1 et HHV2 sont plus fréquents dans les groupes socio-économiques défavorisés et un statut socio-économique élevé est associé à une prévalence plus faible du HHV1. D'autres facteurs de risque d'HL ont été identifiés comme le sexe féminin, les ethnies blanches, l'âge (65-74 ans), les infections récurrentes des voies respiratoires supérieures et lymphopénie. Le tabac aurait un rôle protecteur, car les fumeurs signaleraient moins d'HLR que les non-fumeurs (1).

Dans l'infection primaire, le développement, la progression et la cicatrisation des lésions sont étroitement corrélés à la réplication virale (21). Les virus herpès simplex nécessitent au moins quatre glycoprotéines (gB, gD, gH et gL), pour pénétrer dans les cellules cibles en plus d'un récepteur cellulaire pour la gD. La compréhension du mécanisme d'entrée du HHV-1 est compliquée par la présence de plus d'une douzaine de protéines sur l'enveloppe virale. Les quatre glycoprotéines d'entrée essentielles du HHV-1 sont non seulement nécessaires mais

également suffisantes pour l'entrée et la fusion cellulaire (23). HHV-1, avec d'autres herpèsvirus, est capable d'infecter plusieurs types de cellules par trois voies distinctes : fusion au niveau de la membrane plasmique, endocytose dépendant du pH ou endocytose indépendante du pH. Le type de voie d'entrée selon les cellules reste méconnu. D'autre part le rôle de glycoprotéines dites non essentielles n'est pas entièrement élucidé, mais certaines d'entre elles peuvent participer au mécanisme de pénétration de la cellule cible (23). Après la primo-infection, le virus migre et persiste à l'état latent dans les neurones sensoriels (ganglion trijumeau pour HHV1 et sacré pour HHV2).

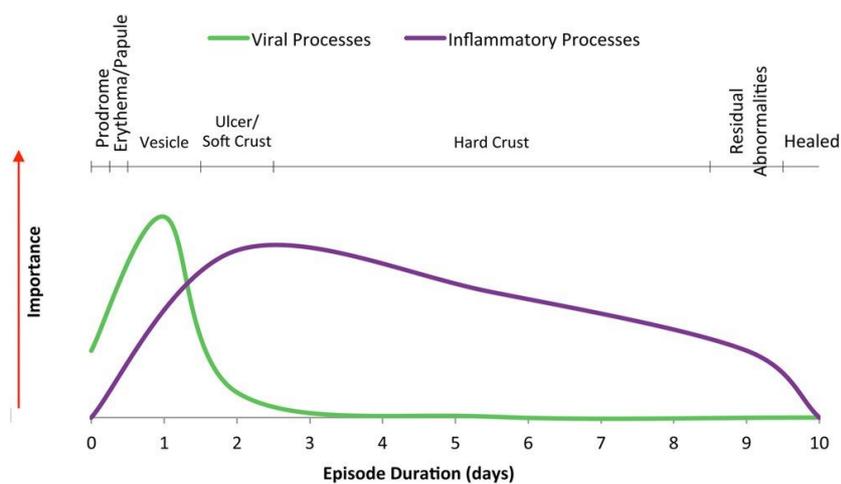


Figure 1. Lésions ulcéraives d'herpès labial récurrent. Conceptualisation des contributions relatives des processus viraux et inflammatoires au fil du temps (21).

Les hypothèses de la réactivation du virus reposent sur 3 éléments. Le premier élément est l'inoculum viral dans le ganglion. Le deuxième élément est l'exposition à des stimuli endogènes ou exogènes, comme une blessure mécanique, un stress psychologique, le rayonnement solaire, les menstruations, la fièvre, l'immunodéficience ou une maladie infectieuse. Le troisième élément est la génétique de l'hôte (18). Lors de cette réactivation, le virus migre des neurones sensoriels vers les cellules épithéliales, où le virus se réplique, provoque une lyse cellulaire dans les 8h suivant l'apparition des prodromes et entraîne une réponse inflammatoire (Figure 1) dont les manifestations cliniques correspondent à la formation de papules et de vésicules épithéliales et/ou épidermiques (1,3,7,11,14,15,24). Différentes cytokines et chimiokines sont sécrétées (β -chimiokines, interleukines (IL) et molécules d'adhésion), via l'activation de nucléar factor-kappa B (NF- κ B) et attirent des cellules immunes (monocytes, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes T CD4+ (LT4)) au site d'infection. Les cellules dendritiques

résidentes migrent, vers le ganglion lymphatique drainant, pour présenter les antigènes viraux aux LT4 et sécrètent l'interleukine 12 (IL-12). L'IFN- γ , produit par les LT4, restaure l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II dans les kératinocytes infectés et stimule l'expression inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS). La lyse cellulaire induite à la fois par le virus et les cellules immunes entraîne la libération de particules virales provoquant un érythème et un œdème. Les cytokines pro-inflammatoires libérées par les kératinocytes et les cellules immunes (via iNOS) ainsi que les prostaglandines dilatent les vaisseaux sanguins, entraînant une plus grande accumulation de liquide et une migration cellulaire inflammatoire. Finalement, ces fluides et cellules inflammatoires fusionnent en une vésicule qui, à mesure que de plus en plus de cellules se lysent, se rompt pour former une érosion ou un ulcère. L'infiltration des polynucléaires neutrophiles augmente en raison de l'expression de l'IL-8 et de la E-sélectine, tandis que les cellules LT CD8+, locales ou issues de la circulation, sont activées par IFN- γ et IL-12. La résolution des lésions est caractérisée par la diminution de l'infiltration de cellules inflammatoires jusqu'à ce que la plaie guérisse et que la muqueuse et/ou la peau redevienne normale (21).

Ainsi la réplication virale se produit au stade prodromique, atteignant un niveau maximal au stade vésiculaire et diminue rapidement par la suite. Le niveau de réplication virale est corrélé à la gravité de l'épisode, des symptômes et de la cicatrisation (21) (Figure 2).

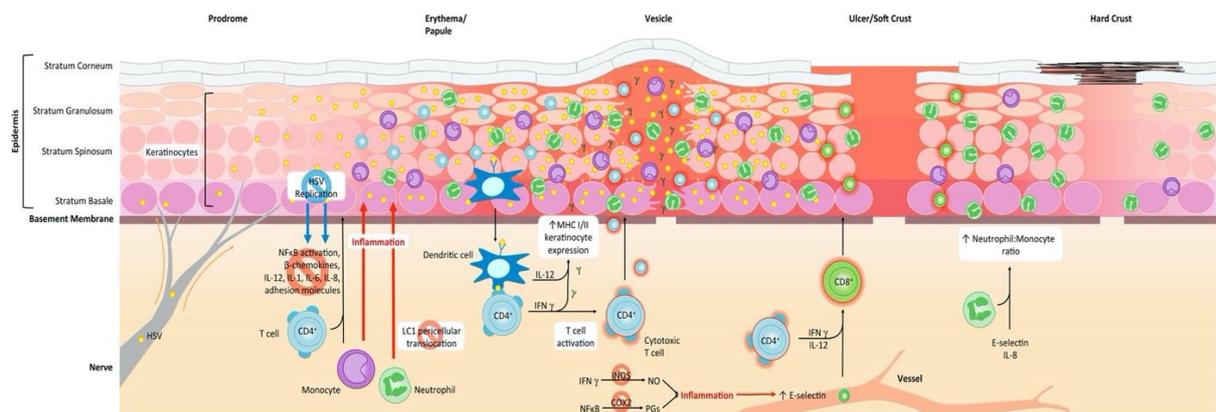


Figure 2. Lésions labiales d'herpès simplex récurrent. Processus viral et inflammatoire et cibles antivirales et corticostéroïdes. COX2, cyclooxygénase 2; HHV, virus de l'herpès simplex; IFN, interféron; IL, interleukine; iNOS, oxyde nitrique synthase inductible; LC1, lipocortine 1; MHC, complexe majeur d'histocompatibilité; NF, facteur nucléaire; NO, oxyde nitrique; PG, prostaglandines; rouge, inhibé par les corticostéroïdes; bleu, inhibé par les antiviraux.

La description des lésions cliniques a été rapportée dans 20 articles de notre sélection.

L'infection est bénigne, mais certaines localisations présentent un critère de gravité, ainsi que les surinfections bactériennes secondaires (5,6,10,13,16,17,19,24,25). Les principales atteintes sont : orale et labiale, l'eczéma herpétique (dermatite kératite), l'herpès oticus, ophtalmique (kératite, cécité cornéenne), cérébrale (encéphalite), l'infection néonatale ou encore génitale (3,7,8,24). La primo-infection par HHV1 peut être asymptomatique ou symptomatique chez 15 à 40% des personnes (12). Elle se manifeste classiquement par une gingivostomatite auto-limitante chez l'hôte immunocompétent plus ou moins accompagnée d'une éruption vésiculaire cutanéomuqueuse douloureuse et parfois prurigineuse, touchant généralement les lèvres et parfois les muqueuses orales. Le paroxysme des douleurs est dans les 24 premières heures. Les différents stades séquentiels de lésion sont l'érythème, la papule, la vésicule, l'ulcère, la croûte molle puis dure, la desquamation sèche et la cicatrisation qui provoquent une gêne esthétique avec parfois une détresse psychosociale. La récurrence, également appelée « bouton de fièvre », est caractérisée par un bouquet de vésicules labiales qui génère un inconfort, une douleur ou une défiguration minime. La fréquence de récurrence d'HL varie de 1 à 12 épisodes ou plus par an avec une durée de crise de 1 à 2 semaines (1,6,12,21,26). Des poussées fréquentes supérieures à 5 épisodes par an sont retrouvées chez 35% des patients et sont associées à un impact significatif sur les plans physique, émotionnel et le bien-être social (1,21). Chez les patients immunodéprimés, les épisodes sont généralement plus longs et plus sévères, avec des atteintes orale et cutanée (1). La fréquence et la gravité de l'infection dépendraient de l'efficacité du contrôle immunitaire du virus (19).

Les critères diagnostiques ont été rapportés dans 24 articles de notre sélection.

Ces critères reposent selon les articles sur les antécédents personnels (12,20), les symptômes et signes cliniques (1,6,15,27). Certains auteurs ont basé l'inclusion uniquement sur les antécédents du malade (6), certains par la présence de vésicules (14,24), de croûtes (14) ou de récurrence(s) (28). Dans un article, les critères diagnostiques n'étaient pas mentionnés (26). Le diagnostic paraclinique a reposé sur la technique de PCR à partir d'échantillon de salive (10,25,29), de prélèvements de fluides gingival, nasal ou conjonctif (29,30), de frottis cytologiques (12,22) ou de prélèvements tissulaires (2). Les autres examens utilisés étaient une sérologie dans 9 articles avec la présence d'Immunoglobulines G orientées contre HHV1 (9,10,17,19) ou un test ELISA à la recherche de la glycoprotéine G de HHV1 (18,19,31). La technique de Western Blot était utilisée soit directement (7) soit en cas de doute sur les résultats ELISA (31). Enfin les critères de diagnostic permettant l'inclusion des participants n'ont pas été donnés dans une publication (24).

La prise en charge et le traitement ont été rapportés dans 17 articles de notre sélection. Les options thérapeutiques reposaient sur les antiviraux ou différents topiques (oxyde de zinc, sulfate de zinc, crèmes anesthésiques,...). Les antiviraux étaient utilisés en topique ou en systémique (5,6,14,24) dans le but de bloquer la réplication virale (1,6). Wong et al. ont trouvé, à partir de 10 études, un effet bénéfique dans la prévention de l'HLR (R.R. 0,70, 95% C.I. 0,55-0,89) de la prise systémique d'aciclovir (800-1600 mg/j) ou de valaciclovir (500 mg/j) pendant quatre mois lorsqu'ils sont pris avant les prodromes ou l'exposition à des facteurs déclenchants. Dans cette revue, aucun bénéfice n'a été retrouvé avec le famciclovir par rapport au placebo. Les effets secondaires les plus courants étaient des céphalées et des nausées. Toutefois, l'évaluation méthodologique de la qualité des études incluses a montré un risque de biais incertain dans cinq des dix articles inclus et un risque élevé de biais dans quatre études (16). Chi et al., dans une revue systématique Cochrane, ont inclus 32 essais randomisés contrôlés représentant 2640 malades immunocompétents avec comme critères de jugement l'incidence d'HL et les effets indésirables. Ils ont retrouvé qu'une utilisation préventive d'antiviraux systémiques inférieure à un mois ne montrait pas de preuve d'efficacité, à l'inverse d'une utilisation prolongée supérieure à un mois. Il existerait des preuves modérées sur l'efficacité de l'aciclovir topique à 5%, en cure courte. Un essai clinique a retrouvé une efficacité du foscarnet topique à 3%. L'utilisation d'aciclovir topique au long cours ne présente pas de preuve d'efficacité, de même qu'un gel de 1-5 pentanediol ou que le 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (2-HP β CD), pour lequel le groupe traité présentait plus de récurrences que le groupe placebo ($p=0,003$). Une protection solaire labiale s'est avérée efficace dans deux essais en lumière artificielle ($n=111$) et inefficace dans un essai en ensoleillement naturel ($n=51$). Ils ont retrouvé peu d'informations, à travers un ou deux essais, sur la thymopentine, le laser basse-énergie ou l'hypnose. Ils n'ont retrouvé aucune évidence sur l'utilisation de la lysine, d'une supplémentation vitaminique (LongoVital[®]), de gammaglobulines, du vaccin de la fièvre jaune ou du vaccin contre l'HHV1 ; et aucune donnée sur l'efficacité du lévamisole et de l'interferon. L'usage d'antiviraux systémiques ou de traitements topiques n'est pas associé à un risque accru d'événements indésirables, en dehors du lévamisole et de l'interferon qui sont associés à un sur risque d'événements indésirables, comme de la fièvre. L'essai de Rooney et al. 1993 a montré que l'utilisation à long terme d'aciclovir oral (400 mg deux fois par jour) était efficace pour prévenir l'HL, mais que l'innocuité à long terme n'était pas démontrée. L'efficacité à long terme d'une faible dose d'aciclovir oral pour prévenir la récurrence de la HSL n'a pas été retrouvée (6). Dans la plupart des pays, les antiviraux oraux ne sont disponibles que sur ordonnance. Ainsi Cunningham et al. ont étudié les avantages et les risques associés d'une

délivrance d'un antiviral oral par un pharmacien sans prescription, en se basant sur l'efficacité des thérapies antivirales topiques en vente libre qui appliquées plusieurs fois par jour dès le début des symptômes en réduisent la durée. Ils ont montré que grâce à l'éducation du patient (qui est capable de s'automédiquer dès qu'il ressent les prodromes d'une poussée d'HL), on observait une réduction significative de la charge de travail du médecin généraliste, des économies de coûts ainsi qu'une prise en charge plus rapide permettant une réduction du délai de début de traitement avec une sécurité d'emploi assurée par le pharmacien. Aucun essai contrôlé randomisé comparant ces stratégies n'a été effectué ce jour (1). Les données préliminaires d'une étude multicentrique prospective non comparative de Block et al. montraient qu'un traitement à dose unique de 1500 mg famciclovir, dans les 24 heures suivant l'apparition de symptômes, chez 53 adolescents de 12 à 18 ans atteints d'HLR, était bien toléré mais d'une efficacité moyenne. Les effets secondaires retrouvés étaient des céphalées et des troubles digestifs. Cependant aucune conclusion n'a pu être tirée en raison de l'absence de groupe témoin (10).

Plusieurs études ont exploré l'intérêt de l'ajout d'un dermocorticoïde à un antiviral. En effet, la monothérapie antivirale ne s'avère que marginalement efficace pour réduire la durée et les symptômes des lésions récurrentes. Le rôle de l'inflammation associée à la prolifération virale et l'apoptose des cellules infectées a été identifié comme une cible (21). La revue systématique de Rosa et al. a étudié l'efficacité d'une crème d'aciclovir à 5% et d'hydrocortisone à 1% par rapport à un placebo dans l'HL. La méta-analyse d'essais randomisés des 2 études retenues et colligeant 1213 cas (791 dans le groupe expérimental et 422 dans le groupe témoin) a montré un effet positif par rapport au placebo (RR 0,78, IC à 95% 0,70-0,85; $p < 0,001$). Les résultats ont montré une différence significative entre aciclovir/hydrocortisone topique et le placebo dans la diminution du développement des lésions ulcéreuses de l'HL. En effet cette association pourrait avoir des effets additifs et la vasoconstriction médiée par les stéroïdes augmenterait la concentration locale de l'antiviral. Cette combinaison bénéfique a été approuvée par la Food and drug administration américaine en 2009 pour l'HLR (12). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une revue systématique d'essais cliniques randomisés de Arain et al. Cette méta-analyse incluant 4 études avec 1891 participants, a comparé l'efficacité d'une thérapie combinée (TC) antivirale plus corticoïde topique à un traitement antiviral (TA) seul ou à un groupe placebo (GP) dans le traitement de l'HLR. Les patients TC avaient un taux de récurrence inférieur au TA (OR, 0,73, IC à 95%, 0,58-0,92; $P=0,007$) et au GP (OR, 0,50; IC à 95%, 0,39-0,66; $P<0,001$). Le temps de cicatrisation était également significativement plus court dans la TC par rapport au GP ($P < .001$). Il n'y avait pas de différence significative dans le temps de guérison

entre le TC et TA seul. Les effets indésirables dans la TC n'étaient pas différents au GP (OR, 1,09; 95% C, 0,75-1,59; P = 0,85). Les auteurs ont conclu que l'ajout de corticostéroïdes au TA est sûr et plus efficace que le TA seul et le GP pour prévenir la récurrence des lésions (5). Hull et al. ont également comparé dans une étude randomisée une crème topique à 5% d'aciclovir et de 1% d'hydrocortisone (AHC) versus une crème à 5% d'aciclovir seul. L'efficacité de chaque traitement a été évaluée par un score combinant : durée de l'épisode ; zone de la lésion et proportion des lésions non ulcéreuses ; qui était significativement diminuée (25% ; $p < 0,05$) avec l'AHC par rapport à l'aciclovir. Ils n'ont pas retrouvé de preuve d'un risque accru de développer une résistance à l'antiviral. Il a donc été démontré que l'utilisation d'une combinaison antiviral/anti-inflammatoire prévenait la progression des lésions, réduisait la durée de l'épisode et diminuait la surface maximale de la lésion par rapport à l'aciclovir seul (21).

Notre recherche a permis de retrouver plusieurs études sur des traitements naturels. Une étude en double aveugle de Jautová et al. chez 379 patients atteints d'HL a montré des résultats significatifs en faveur d'une crème naturelle à l'extrait spécial de propolis à 0,5% GH 2002 par rapport à une crème d'aciclovir 5%, à la fois pour le paramètre principal (présence de croûtes et délai de cicatrisation) que pour les paramètres secondaires (douleur, démangeaisons, gonflement et sensation de tension). La situation clinique prédéfinie a été atteinte après 3 jours avec la propolis et 4 jours avec l'aciclovir ($p < 0,0001$). Aucune réaction allergique, irritation locale ou autre événement indésirable n'est survenu. La propolis, en plus de ses propriétés antivirales, présente des effets antibactériens, antioxydants, antifongiques, anti-tumoraux, anti-inflammatoires et anesthésiques. Cette étude confirme l'efficacité clinique, la sécurité d'application ainsi que l'apparition rapide des effets de ce baume à lèvres à l'extrait de propolis GH 2002 0,5% (24). Une étude de Mader et al., sur l'activité antivirale d'un extrait de microalgue *Spirulina platensis* défini et du spirulane de calcium purifié (Ca-SP) a montré que l'effet prophylactique de cette crème était supérieur à celle d'aciclovir, en bloquant l'attachement viral et la pénétration dans les cellules hôtes. Les auteurs suggèrent une activité possible du Ca-SP contre les infections pour d'autres sérotypes herpétiques. Même s'il existe plusieurs limites aux données expérimentales disponibles, notamment le manque de standardisation des ressources naturelles, des processus d'extraction utilisés et d'utilisation de modèles de culture cellulaire dont la pertinence pour les infections humaines est discutable, ce traitement est confirmé pour une utilisation clinique potentielle comme prophylaxie topique contre l'HL (13). Polansky et al. ont testé dans une étude rétrospective comprenant 68 participants l'effet de la plante Gene-Eden-VIR / Novirin (GEV/N) sous forme de capsule per os. La formule de cette plante breveté comprend 5 ingrédients : 100 mg d'extrait de quercétine,

150 mg d'extrait de thé vert, 50 mg d'extrait de de cannelle, 25 mg d'extrait de réglisse et 100 mg de sélénium. Ce traitement a montré dans l'herpès oral une efficacité chez 89,3% des participants. Il a réduit le nombre moyen des poussées par an de 6 et 3,6 dans les groupes témoins à 2 dans le groupe traité ($P < .0001$ et $P = .07$, respectivement) et la durée moyenne de 9,8 et 5,8 jours dans les groupes témoins à 3,2 jours dans le groupe de traitement ($P < .0001$ et $P = 0.02$, respectivement). Un bénéfice clinique et une sécurité supérieure ont été retrouvés par rapport aux antiviraux conventionnels. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. En conclusion cette étude recommande l'utilisation des plantes médicinales GEV/N comme traitement préventif de l'HL comme alternative à l'aciclovir et au valaciclovir (26). Semprini et al. ont comparé dans un essai contrôlé randomisé comprenant 952 adultes, le miel de kanuka de qualité médicale néo-zélandaise (crème au miel de kanuka 90%/glycérine 10% de qualité médicale) à l'aciclovir topique toutes deux appliquées cinq fois par jour dans les premières 72 heures d'un épisode d'HL. Le temps médian de cicatrisation était de 8 jours pour l'aciclovir et 9 jours pour le miel Kanuka. La différence était non significative pour toutes les variables étudiées ($p = 0,56$). Aucun événement indésirable grave associé n'a été signalé. Ces résultats suggèrent une équivalence thérapeutique du miel de kanuka de qualité médicale et justifient selon les auteurs son utilisation comme alternative à la crème d'aciclovir (15,27).

Leplina et al. ont réalisé une étude pilote sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins à cellules dendritiques (CD) chez 14 patients atteints d'HLR. Ces vaccins ont permis une réduction de plus de 2 fois du taux de récurrence ainsi qu'une amélioration significative du temps inter-récurrence pendant les 9 mois de traitement et la période de suivi de 6 mois. Une amélioration clinique évidente avec induction d'une réponse spécifique de l'antigène à HCV1gD et une normalisation de la réactivité mitogène réduite des cellules mononuclées ont été observées. Selon les données à long terme, 87% des répondants ont signalé une diminution de l'incidence des récurrences et 85,7% des patients ont répondu à la stimulation HCV1gD. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Les données obtenues suggèrent que ces vaccins peuvent être une nouvelle approche prometteuse pour le traitement de l'HLR (28).

McTavish et al. ont étudié l'effet de l'acide squarique dibutyl ester (SABDE) sur la réponse immunitaire, en particulier l'expression des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC). Les PBMC ont été collectées auprès de 36 personnes positives pour les immunoglobulines G (IgG) contre HHV1 et présentant des poussées d'HL fréquentes, peu fréquentes ou inexistantes. Ils ont observé qu'une dose unique de SABDE en application topique diminuait la fréquence de poussées d'HL et améliorait la réponse immunitaire au HHV1 des patients présentant des épisodes fréquents. Le SABDE semble en quelque sorte réinitialiser le système immunitaire 8

semaines après son application, avec une plus grande prolifération de PBMC contre le HHV1 tué par la chaleur, une plus grande expression de l'interféron gamma (IFNG) et une plus faible expression d'IL5 en réponse à la fois au virus tué et aux débris cellulaires infectés. Cela se caractérise chez les sujets séropositifs avec peu ou pas d'HLR par opposition à ceux qui en ont fréquemment, de sorte que le SABDE réinitialise la réponse immunitaire au virus pour qu'elle ressemble davantage à celle des personnes ayant un contrôle immunitaire plus efficace (19).

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo de Senti et al, incluant 40 patients a évalué l'application topique d'un antiviral composé de 2-HP β CD pour réduire les récurrences d'HL. Le gel a été appliqué sur les lèvres deux fois par jour pendant 6 jours. Le groupe médicamenteux a eu plus de rechutes que le groupe placebo ($p=0,003$) mais il est retrouvé une réduction des rechutes d'HL dans les deux groupes, probablement due au polyéthylène glycol. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients traités et sous placebo en ce qui concerne la taille et la durée maximale des rechutes d'HL. Le groupe médicamenteux était moins algique que le groupe placebo mais pas de manière significative ($p=0,101$). La gravité des symptômes était systématiquement plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe médicamenteux. Les événements indésirables les plus courants étaient les maux de tête, les rhumes et les rechutes de HHV en dehors de la région péri-orale. Le 2-HP β CD s'est avéré sûr, mais pas efficace, une raison possible pourrait être sa mauvaise absorption percutanée. Le seul résultat positif a été une réduction de la douleur pendant les épisodes d'HL dans le groupe médicamenteux (20).

L'étude randomisée de La Selva et al. a exploré l'efficacité de la photodynamique antimicrobienne (aPDT) dans les lésions d'HL sur 30 patients infectés au stade prodromique de vésicules, d'ulcères et de croûtes. La PDT présente de nombreux avantages comme la réduction du temps de rémission et elle ne provoque pas de résistance. Cette étude n'a pas montré de résultat significatif sur la réduction du temps de rémission, cependant la base de ces études prévoit une réduction du temps de résolution des lésions, ainsi que de la récurrence des lésions offrant une alternative peu coûteuse pour les patients ayant une résistance virale à l'aciclovir ce qui diminue l'inconfort et chez les patients qui devraient éviter l'administration du médicament en raison d'une insuffisance organique (14).

Discussion

L'objectif de ce travail était de rechercher des données pertinentes permettant de répondre à la question PICO de travail. : « Chez les patients atteints d'infection par le virus HHV1, quels sont les éléments retrouvés dans la littérature permettant d'améliorer leur prise en charge ? »

Nous avons été surpris de ne sélectionner que si peu d'articles, malgré des phases d'identification et de criblage réalisées par deux personnes (FC et LT). Qui plus est, cette recherche a abouti à retrouver majoritairement des articles sur les récurrences herpétiques et très peu de données sur la primo-infection et le diagnostic.

Ce travail comporte probablement plusieurs biais car les résultats de notre recherche sont assez « pauvres » comparé à l'ampleur de la maladie et au nombre de publications disponibles sur le sujet. Le premier est probablement le choix du sujet avec une question qui manquait de précision et ne pouvait aboutir qu'à des résultats dispersés. Un autre biais est que notre méthodologie était probablement trop restrictive, en « mesh term » exclusivement, bien qu'ayant été construite pour être exhaustive. Il est difficile dans le cadre d'un travail de thèse d'exercice d'inclure un grand nombre d'articles et d'en extraire de manière rigoureuse les données, ce que nous avons essayé de réaliser ici.

Malgré cela, ce travail apporte quelques éléments de réponse, principalement dans la physiopathologie et la prise en charge.

Les données épidémiologiques cumulées par ce travail confirment l'importance de la prévalence de l'HHV1 dans le monde, avec 3,7 milliards de personnes atteintes (7). Si nous avons retrouvé sur des données qui ont presque 10 ans, des affirmations que la prévalence estimée est plus élevée dans les pays en voie de développement (1), nous n'avons retrouvé aucune donnée chiffrée concernant les continents asiatique, africain ou sud-américain. La prévalence en Amérique du Nord, en Océanie et en Europe est proche et autour des 70%. Elle serait plus faible en Europe du Nord qu'en Europe de l'Est (20). Elle diminuerait aux États-Unis (1), mais nous ne pouvons le confirmer avec ce travail puisque cette information n'a été retrouvée qu'une seule fois. L'association avec le VIH a été retrouvée dans une seule publication (22). Cette donnée est conforme au fait que l'infection par une IST multiplie par 2 à 5 le risque de contracter le VIH. Il a été évoqué un gradient sociologique, mais seulement dans une publication. Nous n'avons pas retrouvé non plus de donnée sur l'évolution actuellement discutée de la topographie des sérotypes. En effet, si HHV1 était traditionnellement acquis par contact non sexuel et atteignait la partie supérieure du corps, il est évoqué qu'il serait en train de devenir la cause principale d'herpès génital dans les pays développés avec plus de 50% des nouveaux cas. À l'inverse, alors que HHV2 est la cause de l'herpès génital, il a été identifié comme une cause d'infection oropharyngée, sans pour autant que nous l'ayons retrouvé dans ce travail. Sur l'histoire naturelle de la maladie, la primo-infection survient jeune, et rapidement une part importante de la population avec 67% des moins de 50 ans en est porteuse (10).

La récurrence herpétique intéresse 15 à 40% des individus en Amérique et en Europe (10,12,19,20,21). Là aussi, ce travail n'apporte pas plus de données épidémiologiques au niveau des autres continents.

Sur le plan physiopathologique, nous avons retrouvé dans la publication de Hull et al. des informations détaillées sur le mode d'entrée du virus dans les cellules cibles ainsi que les mécanismes immuns innés ou acquis mis en jeu lors de la réactivation. Ainsi la réactivation virale entraîne l'activation des monocytes, des cellules dendritiques, des polynucléaires neutrophiles, ainsi que des LT4 et LT8 et ce avec la libération de nombreuses cytokines comme l'IFN- γ , le NF- κ B, les IL8 et 12. Il est intéressant de noter que l'infection se déroule en deux phases : une phase de réplication et de prolifération virale dans les deux premiers jours où les symptômes s'installent, puis une phase inflammatoire marquée par différents mécanismes et où la réplication virale est nulle. Cette compréhension de l'alternance des deux phases est primordiale pour améliorer la prise en charge entre l'intérêt des antiviraux versus celui des anti-inflammatoires.

Les manifestations cliniques étaient peu détaillées dans les articles de cette revue, probablement car elles sont bien caractérisées. Lorsque celles-ci étaient détaillées, nous avons retrouvé des données connues. Une primo-infection majoritairement asymptomatique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se manifeste par une gingivostomatite associant une gingivite et une éruption vésiculeuse, laissant place à des érosions/ulcérations secondaires douloureuses et parfois prurigineuses (1). Les complications aiguës comme les difficultés à l'alimentation, la dysphagie, la déshydratation chez l'enfant jeune n'ont pas été rapportées dans les articles. La cicatrisation se fait par ré épithélialisation et par la formation de croûtes lorsque le revêtement cutané est concerné. La localisation labiale est au premier plan, mais l'ensemble de la muqueuse orale peut être atteinte. La récurrence n'était pas plus détaillée. Il s'agit classiquement d'un bouquet de vésicules labiales apparaissant après une phase prodromique, suivie d'un érythème. Une des premières limitations à ce travail est la faible description des critères diagnostiques dans les publications. Ils étaient basés dans seulement quatre publications sur les symptômes et signes cliniques, dans trois cas sur les antécédents personnels, les symptômes et/ou les manifestations cliniques mais moins souvent par des tests paracliniques (1,6,12,15,20,27). Les diagnostics différentiels n'ont jamais été évoqués. Au stade vésiculeux, les principaux sont les autres affections virales à tropisme buccal comme la varicelle et les infections à entérovirus. Au stade érosif/ulcéreux, le diagnostic différentiel principal est celui de l'aphtose. Ce travail semble confirmer que le diagnostic de l'herpès est basé sur la clinique, considérée comme

caractéristique, ou sur la description du patient, sans que des examens complémentaires ne soient nécessaires.

Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, ce travail confirme l'efficacité des thérapies antivirales actuelles. Elles permettent la diminution de la réplication virale. Au vue de la physiopathologie décrite ci-dessus, elles sont donc efficaces quand elles sont instaurées au plus tôt (6), c'est-à-dire dans les 48 premières heures. Cependant le bénéfice clinique n'est pas suffisant en ce qui concerne les symptômes, le temps de cicatrisation, l'impact psychologique et surtout sur la récurrence des épisodes. Certains auteurs se sont intéressés à de nouvelles stratégies de traitement pour pallier ces « failles ». D'abord à l'association topique d'un corticoïde à un antiviral pour le traitement de l'HL. Les études que nous avons retrouvées concluent globalement à leur sécurité et à leur efficacité tant sur le taux de récurrence que sur la taille cumulative des lésions (taille des lésions, temps de cicatrisation...) (5,12,21). Un autre axe d'étude est l'utilisation de traitements comme des crèmes naturelles à base de propolis (24), de micro algues spirulina platensis associée à du Ca-SP (13), ou encore GEV/N (26). Les études retrouvent des résultats significatifs sur l'effet préventif efficace ainsi que sur l'évolution des lésions et le temps de cicatrisation. Pour le miel de kanuka, les résultats sont proches de ceux des antiviraux (15,27). Leur place aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique est méconnue. Les vaccins montrent également des résultats satisfaisants et les données obtenues suggèrent que les vaccins à CD peuvent être une nouvelle approche prometteuse pour le traitement de l'HLR (28).

Enfin, il a été retrouvé que les analogues nucléosidiques uniques de type Janus peuvent s'associer à diverses bases naturelles et induisent une mutation virale mortelle. Cela leur procure un potentiel dans l'exploitation de nouveaux médicaments de mutagenèse létale en tant que nouvelles stratégies de chimiothérapie antivirale (3).

Conclusion

Bien que l'herpès soit une infection connue et répandue, elle reste parfois de diagnostic difficile pour le chirurgien-dentiste et n'est pas sans poser des problèmes de prise en charge, en particulier dans les récurrences. Ce travail avait pour objectif de répondre à la question de savoir si chez les patients atteints d'infection par HHV1, il existait des éléments dans la littérature ces dix dernières années permettant d'améliorer leur prise en charge.

Cette revue qui s'est appuyée sur une méthodologie stricte de recherche bibliographique apporte certains éléments de réponse. Elle confirme en premier le problème de santé publique de l'infection par HHV1 qui touche près de la moitié de la population mondiale. Elle permet en

deuxième de mieux appréhender la physiopathologie de celle-ci. L'élément probablement le plus intéressant est la meilleure compréhension de la chronologie de l'infection. Une première phase dans les 48 premières heures où la réplication virale est au premier plan et une deuxième phase suivant la première où la réaction inflammatoire est omniprésente. Troisièmement, cette meilleure compréhension de la physiopathologie confirme la place des traitements antiviraux dans les temps précoces, au moment où se produit la réplication virale, mais que rapidement, les anti-inflammatoires, qui pourraient apparaître inadaptés voire aggravants, semblent être l'approche thérapeutique qui va soulager les symptômes du patient et en réduire l'intensité et la durée. Enfin, ce travail retrouve que la prévention des récurrences est un challenge et qu'à côté des classiques antiviraux, il semble que les traitements naturels aient une place dans l'arsenal thérapeutique. La découverte d'un traitement, vaccinal par exemple, éradiquant définitivement le virus ou bloquant sa réactivation, permettrait de faire avancer de manière fondamentale la prise en charge de l'infection par HHV1.

Annexe

Identification	Records identified through Pubmed search (n= 317)	
Criblage	Screened records (n= 317)	Records excluded after screening title and abstract (n= 235)
	Records selected after screening title and abstract (n= 82)	Full-text articles excluded (with reasons) (n= 52)
Eligibilité	Records selected after screening full-text (n= 30)	
Inclusion	Full number of studies included in the review (n = 30)	

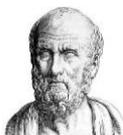
Annexe 1 : Diagramme de flux

Bibliographie

1. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. 2012;15.
2. Jalouli M-M, Jalouli J, Hasséus B, Öhman J, Hirsch J-M. Nested PCR for detection of HHV-1 in oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;6.
3. Jiang Y-C. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. *Int J Oral Sci*. :6.
4. Leveque G. Les maladies virales à manifestations orales chez l'enfant. 2014;116.
5. Arain N, Paravastu SC, Arain MA. Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. déc 2015;15(1):82.
6. Chi C-C, Wang S-H, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Skin Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 août 2015 [cité 13 oct 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010095.pub2>
7. Ramchandani MS, Jing L, Russell RM, Tran T, Laing KJ, Magaret AS, et al. Viral Genetics Modulate Orolabial Herpes Simplex Virus Type 1 Shedding in Humans. *J Infect Dis*. 15 mars 2019;219(7):1058-66.
8. Samandary S, Kridane-Miledi H, Sandoval JS, Choudhury Z, Langa-Vives F, Spencer D, et al. Associations of HLA-A, HLA-B and HLA-C alleles frequency with prevalence of herpes simplex virus infections and diseases across global populations: Implication for the development of an universal CD8+ T-cell epitope-based vaccine. *Hum Immunol*. août 2014;75(8):715-29.
9. Nevet A, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Livni G. C-Reactive Protein Levels in Children with Primary Herpetic Gingivostomatitis. 2014;16:3.
10. Armengol CE, Hendley JO, Winther B. Occurrence of Acute Otitis Media During Colds in Children Younger Than Four Years: *Pediatr Infect Dis J*. juin 2011;30(6):518-20.
11. Thier K, Petermann P, Rahn E, Rothamel D, Bloch W, Knebel-Mörsdorf D. Mechanical Barriers Restrict Invasion of Herpes Simplex Virus 1 into Human Oral Mucosa. Sandri-Goldin RM, éditeur. *J Virol*. 15 nov 2017;91(22):e01295-17, e01295-17.
12. Rosa MID, Souza SL, Farias BFD, Pires PDS, Dondossola ER, Reis MEFD. Efficacy of Topical 5% Acyclovir-1% Hydrocortisone Cream (ME-609) for Treatment of Herpes Labialis: a systematic review. *An Acad Bras Ciênc*. 4 août 2015;87(2 suppl):1415-20.
13. Mader J, Gallo A, Schommartz T, Handke W, Nagel C-H, Günther P, et al. Calcium spirulan derived from *Spirulina platensis* inhibits herpes simplex virus 1 attachment to human keratinocytes and protects against herpes labialis. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2016;137(1):197-203.e3.
14. La Selva A, Negreiros RM, Bezerra DT, Rosa EP, Pavesi VCS, Navarro RS, et al. Treatment of herpes labialis by photodynamic therapy: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore)*. mars 2020;99(12):e19500.
15. Semprini A, Singer J, Shortt N, Braithwaite I, Beasley R. Protocol for a randomised controlled trial of 90% kanuka honey versus 5% aciclovir for the treatment of herpes simplex labialis in the community setting. *BMJ Open*. août 2017;7(8):e017766.
16. Wong Y jo, Veitz-Keenan A. Systemic nucleoside antiviral agents may be effective in prevention of recurrent herpes labialis: Question: Are antiviral agents effective in the prevention of recurrent herpes labialis (RHL)? *Evid Based Dent*. juin 2013;14(2):54-54.
17. Forbes H, Warne B, Doelken L, Brenner N, Waterboer T, Luben R, et al. Risk factors for herpes simplex virus type-1 infection and reactivation: Cross-sectional studies among

EPIC-Norfolk participants. *PloS One*. 2019;14(5):e0215553.

18. Kriesel JD, Jones BB, Matsunami N, Patel MK, Pierre CAS, Kurt-Jones EA, et al. C21orf91 Genotypes Correlate With Herpes Simplex Labialis (Cold Sore) Frequency: Description of a Cold Sore Susceptibility Gene. :9.
19. McTavish H, Zerebiec KW, Zeller JC, Shekels LL, Matson MA, Kren BT. Immune characteristics correlating with HHV-1 immune control and effect of squaric acid dibutyl ester on immune characteristics of subjects with frequent herpes labialis episodes. *Immun Inflamm Dis*. mars 2019;7(1):22-40.
20. Senti G, Iannaccone R, Graf N, Felder M, Tay F, Kündig T. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Test the Efficacy of Topical 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin in the Prophylaxis of Recurrent Herpes Labialis. *Dermatology*. 2013;226(3):247-52.
21. Hull CM, Levin MJ, Tyring SK, Spruance SL. Novel Composite Efficacy Measure To Demonstrate the Rationale and Efficacy of Combination Antiviral–Anti-Inflammatory Treatment for Recurrent Herpes Simplex Labialis. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2014;58(3):1273-8.
22. Barros KMA, Ribeiro Paulino M, Batista MIH de M, Gueiros LAM, Souza PRE de, Leão JC, et al. Absence of influence of polymorphisms of the MBL2 gene in oral infections by HHV-1 in individuals with HIV. *Braz J Microbiol*. juill 2019;50(3):663-8.
23. Rogalin HB, Heldwein EE. Characterization of Vesicular Stomatitis Virus Pseudotypes Bearing Essential Entry Glycoproteins gB, gD, gH, and gL of Herpes Simplex Virus 1. Sandri-Goldin RM, éditeur. *J Virol*. 15 nov 2016;90(22):10321-8.
24. Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, Hladiková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wien Med Wochenschr*. mai 2019;169(7-8):193-201.
25. Marques Filho JS, Gobara J, da Silva Salomao GV, Sumita LM, Shibli JA, Viana RG, et al. Cytokine Levels and Human Herpesviruses in Saliva from Clinical Periodontal Healthy Subjects with Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *Mediators Inflamm*. 6 août 2018;2018:1-7.
26. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical Trial of Herbal Treatment Gene-Eden-VIR/Novirin in Oral Herpes. *J Evid-Based Integr Med*. janv 2018;23:2515690X1880626.
27. Semprini A, Singer J, Braithwaite I, Shortt N, Thayabaran D, McConnell M, et al. Kanuka honey versus aciclovir for the topical treatment of herpes simplex labialis: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. mai 2019;9(5):e026201.
28. Leplina O. Dendritic cell-based vaccines in treating recurrent herpes labialis: Results of pilot clinical study. *Hum Vaccin*. :7.
29. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, Selke S, Mikhaylova A, Magaret A, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 Shedding in Tears, and Nasal and Oral Mucosa of Healthy Adults. 2017;14.
30. Matic-Petrovic S, Zelic K, Milasin J, Popovic B, Pucar A, Zelic O. Detection of herpes simplex virus type 1 in gingival crevicular fluid of gingival sulcus/periodontal pocket using polymerase chain reaction. *Srp Arh Celok Lek*. 2014;142(5-6):296-300.
31. Kuhs KAL, Kuniholm MH, Pfeiffer RM, Chen S, Desai S, Edlin BR, et al. Interferon Lambda 4 Genotype Is Not Associated with Recurrence of Oral or Genital Herpes. *PLOS ONE*. 2015;11.



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

TAMISIER Laura – Herpès de la muqueuse orale

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2021

Rubrique de classement : Dermatologie buccale

Résumé :

L'herpès est une maladie infectieuse cutanéomuqueuse contagieuse et répandue dans le monde entier. Une centaine de virus de la famille des Herpesviridae existent, dont huit sont pathogènes pour l'espèce humaine mais classiquement HSV1 infecte la cavité buccale et HSV2 les muqueuses génitales. HSV1 se manifeste par une primo-infection puis persiste de manière latente pour se réactiver via différents stimuli et donner une réinfection endogène appelée récurrence ou encore « boutons de fièvre ». Les anti-viraux topiques et oraux habituellement prescrits sont globalement efficaces sur le plan clinique si ils sont pris au plus tôt, soit dès l'apparition des prodromes. Cependant ils n'ont qu'une efficacité relative sur les récurrences. C'est pourquoi plusieurs travaux de recherche ont été menés pour trouver de nouveaux traitements dans le but d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients infectés par ce virus.

Mots clés : Herpès labial, Stomatite herpétique, Herpes virus humain type 1, Manifestations buccales ou orales, Maladies de la bouche

TAMISIER Laura – Oral mucosal herpes

Abstract:

Herpes is a contagious infectious mucocutaneous disease that is spread worldwide. About a hundred viruses of the Herpesviridae family exist, eight of which are pathogenic for humans, but typically HSV1 infects the oral cavity and HSV2 the genital mucous membranes. HSV1 manifests itself as a primary infection then persists in a latent manner to reactivate via various stimuli and give rise to endogenous reinfection called recurrence or even "cold sores". Usually prescribed topical and oral anti-virals are generally clinically effective if taken as early as possible, as soon as the symptoms appear. However, they are only relatively effective on recurrences. This is why a lot of research work has been done to find new treatments to improve the diagnosis and management of patients infected with this virus.

Key words : Herpes Labialis, Stomatitis herpetic, Herpes Human Virus 1, Mouth or Oral Manifestations, Mouth Diseases