

Patronage: Société suisse de pédiatrie (SSP) et Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Herpès néonatal

Maladie examinée

Ce projet vise à recenser tous les cas d'herpès néonatal diagnostiqués en Suisse

Investigateurs

Dr. Pascal Meylan, Med.-adjoint, PD,
Institut de Microbiologie et Division des Maladies Infectieuses
CHUV
CH-1011 Lausanne
Tel : 021 314 4098
Fax: 021 314 4095
Email: pascal.meylan@chuv.hospvd.ch

Pr. Adrien Moessinger, Med.-chef
Division Spécialisée de Néonatalogie
CHUV
CH-1011 Lausanne
Tel : 021 314 3668
Fax: 021 314 3468
Email: adrien.moessinger@chuv.hospvd.ch

Dr. Stefan Gerber, Chef de Clinique
Département de Gynécologie-Obstétrique
CHUV
CH-1011 Lausanne
Tel : 021 314 3360
Email: stefan.gerber@chuv.hospvd.ch

1. Résumé du projet d'étude

La transmission néonatale de HSV conduit à des maladies graves dont la sévérité peut-être atténuée par un traitement précoce. Cependant, en raison de la nature souvent asymptomatique de l'infection chez la mère qui résulte en une infection néonatale, il est difficile d'identifier cliniquement les nouveaux-nés à risque. Ceci soulève la question d'instaurer des approches de dépistage maternel. Avant de proposer de telles approches, il est nécessaire de déterminer l'incidence de l'herpès néonatal dans notre pays, dans la mesure où cette incidence varie considérablement selon le lieu. L'étude présente vise à recenser les infections néonatales causées par HSV-2 et HSV-1, à déterminer les circonstances de la transmission et les manifestations de la maladie chez la mère, ainsi que les conséquences à moyen terme de l'infection néonatale.

2. Début de l'étude

1^{er} juillet 2002

3. Durée prévue de l'étude

La durée dépendra d'analyses intermédiaires des données. On souhaite déterminer l'incidence de l'herpès néonatal avec une certaine précision, or l'intervalle de confiance d'une telle proportion dépend évidemment du numérateur. Par exemple, si on observe pendant un an 10 cas sur 70'000 naissances, correspondant à une incidence de 0.0001429, l'IC95 sera de 0.0000685 à 0.0002627. Si pendant deux ans, on observe 20 cas chez 140'000 naissances, pour la même incidence, l'IC95 diminue à 0.0000873-0.0002206. En trois ans, pour la même incidence de 30 cas par 210000 naissances, l'IC95 devient 0.0000964-0.0002039. Si en un an on observe 30 cas par 70000 naissances, l'incidence triple à 0.0004286, avec un IC95 de 0.0002892 à 0.0006117. En fait, on souhaite préciser l'incidence d'herpès néonatal avec un IC95 de chaque côté de la moyenne ne dépassant pas 50% de la moyenne, donc enregistrer en nombre absolu au moins une vingtaine de cas.

De plus, si une information concernant l'incidence d'herpès néonatal apparaissait (différence géographique, facteur de risque maternel, etc. apparaissait) on souhaiterait poursuivre l'étude jusqu'à le rendre significatif. La durée de l'étude est provisoirement fixée à 3 ans. Suivant l'analyse des données elle pourra être prolongée.

4. Objectifs de l'étude

But primaire: - déterminer l'incidence de l'herpès néonatal en Suisse, rapporté au nombre de naissances

Buts secondaires : - déterminer la nature de la prise en charge (ou l'absence de prise en charge) de l'infection maternelle dans les cas ayant conduit à un herpès néonatal
- déterminer l'importance du status séquellaire 1 an après la naissance

5. Background

L'herpès néonatal est une infection dont le diagnostic est souvent difficile, et de pronostic catastrophique en l'absence de traitement. Elle peut prendre trois formes : (i) herpès cutanéo-muqueux (environ 45% des cas), herpès limité au CNS (environ 35%) et herpès disséminé (environ 20%), de gravité croissante dans cet ordre (1). En particulier, l'encéphalite herpétique et l'herpès disséminé sont grevés d'une mortalité et d'une morbidité séquellaire majeure, même à la suite d'un traitement d'acyclovir à haute dose comme récemment proposé (2). D'ailleurs, les mêmes auteurs ont rapporté que, malgré les progrès en matière de méthodes diagnostiques, le délai entre le début des symptômes et l'initiation du traitement antiviral ne s'est pas raccourci aux E.-U. dans les années 90 comparé aux années 80 (3). En fait, il apparaît que dans la majorité des cas de transmission verticale résultant en herpès néonatal, l'infection se transmet alors que la mère est asymptomatique (4,5). En fait, on estime que pas plus de 20% des individus infectés par HSV-2 connaissent leur état, alors que très probablement l'ensemble de ces individus excrètent du virus et donc sont susceptibles de transmettre (6,7). Il est donc impossible d'identifier le nouveau-né à risque sur la base seule de la clinique chez la mère. Ceci conduit à soulever la question de savoir s'il est justifié de développer des approches de dépistage chez les mères visant à identifier des nouveaux-nés à risque de développer un herpès néonatal.

Avant de répondre à cette question, il est justifié de déterminer dans notre pays quelle est l'incidence d'herpès néonatal. En effet, des incidences très variables ont été rapportées, allant de 1 cas par 2000 naissances environ dans certains centres aux Etats-Unis, à 1 cas par 30000 naissances en Scandinavie ou en Grande Bretagne (8).

En fait il est vraisemblable que l'incidence d'herpès néonatal dépende de deux paramètres épidémiologiques de l'herpès génital : (i) la prévalence de l'infection par HSV-2, qui infecte très préférentiellement la sphère génitale, où ce virus montre une propension à la réactivation fréquente, asymptomatique ou symptomatique (9), s'accompagnant chez une mère infectée d'un risque de transmission néonatal de l'ordre de 1% (4)n). (ii) la prévalence de la séronégativité maternelle pour HSV-2 ou HSV-1 : dans ce cas, la mère est à risque de primo-infection génitale par l'un ou l'autre virus, en fonction de la prévalence chez les partenaires, et de l'activité sexuelle durant la grossesse. Si cette infection se produit dans les semaines qui précèdent la naissance, ceci s'accompagne d'un taux de transmission de l'ordre de 30%(4) ! On peut donc s'imaginer de quelle manière la prévalence de HSV-1 et de HSV-2 chez les parents peut déterminer de manière complexe l'incidence d'herpès néonatal.

Une étude de population, conduite en Suisse Romande et au Tessin (Buenzli, manuscrit en préparation) a démontré une prévalence élevée de HSV-2 dans la population suisse (20.7% chez les femmes et 17.1% chez les hommes) comparable à celle rapportée aux E.-U. D'autre part, elle montre que dans la tranche d'âge 25-34 ans, si déjà 12,3 % des femmes sont séropositives pour HSV-2, cela laisse 87.7 % séronégatives pour HSV-2 et 31 % séronégatives pour HSV-1, donc à risque pour une primo-infection par l'un ou l'autre de ces virus. Ces chiffres sont supportés par une étude récente dans des sous-groupes de la population zurichoise (S. Lautenschlager, communication personnelle et résumé dans Dermatologica Helvetica 2001;5:27)

Par ailleurs, au cours des deux dernières années, nous avons diagnostiqué 5 cas d'herpès néonatal au laboratoire de virologie de l'Institut de Microbiologie du CHUV (résultats non publiés). Quoiqu'il soit impossible de connaître le nombre de naissances dont des prélèvements nous seraient envoyés pour diagnostic virologique (une partie de la Suisse romande), ce chiffre suggère que l'incidence d'herpès néonatal pourrait être assez élevée dans notre pays.

La disponibilité de tests sérologiques spécifiques de type permettant de diagnostiquer l'infection par HSV-1 et HSV-2 indépendamment des symptômes permet d'imaginer le type d'approche suivante : sérologie type spécifique chez la mère en début de grossesse : patiente HSV-2 positive : identifie un nouveau-né à risque modéré et pourrait indiquer un traitement suppresseur de la mère en fin de grossesse : patiente HSV-1 et/ou HSV-2 négative : test du partenaire et selon les cas conseils visant à prévenir une transmission horizontale durant la grossesse : abstention de sexe oral, ou safe sex.

Enfin dans ce cas, on pourrait envisager une culture génitale en fin de grossesse afin de détecter une éventuelle infection primaire asymptomatique. Enfin, l'identification de nouveau-nés à risque devrait faciliter le diagnostic et le traitement précoce de l'herpès néonatal, et potentiellement la réduction de sa sévérité (2,10) et (Di Bernardo et al, manuscrit soumis). Il est clair cependant que la détermination de l'incidence de l'herpès néonatal est un des éléments d'appréciation-clé pour décider de promouvoir une telle attitude.

6. Méthodes

Questionnaire mensuel dans le cadre de la *SPSU*.

Pour les cas recensés, des questionnaires structurés et anonymisés seront remplis avec l'information (questionnaire initial) concernant la maladie néonatale, l'anamnèse spontanée et élicitée d'herpès génital chez la mère et d'herpès orofacial chez l'entourage et concernant les suites de la maladie chez l'enfant (questionnaire complémentaire à un an ; étant donné le caractère anonyme des questionnaires, le remplissage du questionnaire à une année nécessitera la collaboration du médecin-traitant, qui devrait en général être atteignable à travers le médecin-déclarant)

7. Définition d'un cas

Tous les enfants ayant une culture ou une PCR positive pour HSV dans le premier mois de vie

8. Questionnaires

Cf appendices 1 et 2

9. Bibliographie

1. Scott LL. Prevention of perinatal herpes: prophylactic antiviral therapy? *Clin Obstet Gynecol* 1999;42: 134-148.
2. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108: 230-238.
3. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108: 223-229.
4. Brown ZA, Benedetti J, Ashley R et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor [see comments]. *N Engl J Med* 1991;324: 1247-1252.
5. Yeager AS, Arvin AM. Reasons for the absence of a history of recurrent genital infections in mothers of neonates infected with herpes simplex virus. *Pediatrics* 1984;73: 188-193.
6. Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994 [see comments]. *N Engl J Med* 1997;337: 1105-1111.
7. Wald A, Zeh J, Selke S et al. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med* 2000;342: 844-850.
8. Mindel A, Taylor J, Tideman RL et al. Neonatal herpes prevention: a minor public health problem in some communities. *Sex Transm Infect* 2000;76: 287-291.
9. Wald A, Zeh J, Selke S, Ashley RL, Corey L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. *N Engl J Med* 1995;333: 770-775.
10. Brown ZA. HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients. *Rev Med Virol* 2000;10: 141-144.