

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1990

THESE N° 159

**LA GINGIVO-STOMATITE HERPÉTIQUE
CHEZ LE NOURRISSON
ET LE JEUNE ENFANT :
A propos de 9 observations.**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 1990

par

Albert GILLAIZEAU

né le 3 Mars 1961 aux Sables d'Olonne (Vendée)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur BOUQUIER J.-J., <i>Professeur</i>	PRESIDENT
Monsieur BOULESTEIX J., <i>Professeur</i>	JUGE
Monsieur DE LUMLEY WOODYEAR L., <i>Professeur</i>	JUGE
Monsieur DENIS F., <i>Professeur</i>	JUGE
Monsieur BROSSET P., <i>Docteur</i>	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**

ASSESEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**
Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie Infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédie et traumatologie
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique Médicale Cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie Digestive
De LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOIGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies Vasculaires

LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie - Gastrologie - Entérologie
PIVA Claude	Médecine Légale
RAVON Robert	Neuro-Chirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

Je dédie cette thèse

A mes parents,

A mon frère et sa famille,

A ma femme et ma fille

Et à mes amis.

A Monsieur le Professeur **BOUQUIER J.J.**

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Soyez remercié d'avoir bien voulu présider le Jury de cette thèse.

L'étendue de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont, tout au long de nos études, séduit notre admiration.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **BOULESTEIX J.**

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Soyez remercié d'avoir accepté de siéger dans notre Jury.
Grâce à votre gentillesse et à votre don pour la pédagogie
vous avez su nous faire apprécier votre discipline.

A Monsieur le Professeur **DE LUMLEY-WOODYEAR L.**

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de
notre Jury.

Nous vous sommes reconnaissant de vos qualités humains
et pédagogiques.

Ayant su éveiller notre intérêt pour votre spécialité, veuillez
trouver, ici, l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur **DENIS F.**

Professeur des Universités de Bactériologie et Virologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de
notre Jury.

Trouvez, ici, l'expression de notre gratitude, tant pour votre
enseignement que pour votre accueil toujours ouvert et
la gentillesse avec laquelle vous avez apporté votre colla-
boration à ce travail.

Monsieur le Docteur BROSSET P.

Docteur, Limoges.

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Soyez ainsi remercié pour la disponibilité et la gentillesse
avec lesquelles vous nous avez toujours accueilli.

PLAN

CHAPITRE I : INTRODUCTION

CHAPITRE II : HISTORIQUE

CHAPITRE III : VIROLOGIE

3. LE VIRUS

3.1 GENERALITES

3.2 MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DU VIRION

3.2.1 Le nucléoïde

3.2.2 La capside

3.2.3 Le téguement

3.2.4 Le peplos

3.3 STRUCTURE CHIMIQUE

3.3.1 L'ADN

3.3.2 Les protéines

3.3.3 Autres constituants

3.4 PROPRIETES BIOLOGIQUES

3.5 LA MULTIPLICATION VIRALE

3.5.1 Le cycle de replication

3.5.1.1 L'adsorption

3.5.1.2 La pénétration

3.5.1.3 Désenveloppent et décapsidation

3.5.1.4 La transcription du génome viral

3.5.1.5 La replication de l'ADN viral

3.5.1.6 L'assemblage

3.6 LES DEUX TYPES D'HSV

3.6.1 Principales caractéristiques

3.6.2 Caractéristiques cliniques

3.7 POTENTIEL ONCOGENE

3.7.1 Pouvoirs oncogènes HSV2

3.7.2 Pouvoirs oncogènes HSV1

3.8 REACTIONS IMMUNITAIRES AU COURS DES INFECTIONS A HSV

3.8.1 Immunité humorale

3.8.1.1 Anticorps sériques

3.8.1.2 Interféron alpha

3.8.2 Immunité cellulaire

3.8.2.1 Immunité cellulaire spécifique

3.8.2.2 Immunité cellulaire non spécifique

CHAPITRE IV : EPIDEMIOLOGIE

4.1 MODES DE TRANSMISSION DE L'HERPES

4.1.1 Transmission verticale

[de la mère à l'enfant]

4.1.1.1 Néo-natale

4.1.1.2 Post-natale

4.1.2 Transmission horizontale

4.1.2.1 Oro-génitale

4.1.2.2 Enfant-enfant

4.1.2.3 Père-enfant

4.1.2.4 Autres modes

4.1.2.5 Auto-inoculation

4.2 AGE MOYEN

4.3 PERIODE D'INCUBATION

4.4 PHYSIOLOGIE ET MECANISMES

4.4.1 La primo-infection

4.4.2 La latence

4.4.3 La récurrence

CHAPITRE V : OBSERVATIONS (9)

CHAPITRE VI : DISCUSSION

6.1 GENERALITES

6.2 EVOLUTION DE LA MALADIE

6.2.1 Avant l'hospitalisation

6.2.2 Pendant l'hospitalisation

6.3 CLINIQUE

6.3.1 Symptomatologie

6.3.1.1 Phase de début

6.3.1.2 Phase d'état

6.3.2 Sévérité apparente

6.3.3 Complications

6.3.3.1 Syndrome de Kaposi-Juliusberg

6.3.3.2 Primo-infection sévère

6.3.3.3 Autres

6.4 MODALITES DIAGNOSTIQUES

6.4.1 Prélèvement buccal

6.4.2 Sérologie

6.5 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

6.5.1 Gingivostomatites vésiculaeuses d'origine virale

6.5.1.1 Stomatites dues aux Coxsackie A

6.5.1.2 La varicelle

6.5.2 Les aphtes

6.5.2.1 Aptose simple

6.5.2.2 Stomatite aphteuse

6.5.3 Gingivostomatites bulleuses

6.5.3.1 L'érythème polymorphe

6.5.3.2 Le lichen plan bulleux

6.5.3.3 Le pemphigus

6.5.4 Les candidoses buccales

6.5.5 La gingivite ulcéro-nécrotique aigue

6.5.6 La récurrence herpétique

6.6 TRAITEMENT

6.6.1 Soins locaux

6.6.2 Anti-pyrétiques

6.6.3 Antiviraux

CHAPITRE VII : CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

La primo-infection herpétique à HSV1 survient le plus souvent entre six mois et un an. 50 % des nouveaux-nés sont porteurs d'anticorps anti HSV1 d'origine maternelle, qui leur confèrent un certain degré de protection vis-à-vis de l'infection. A six mois le taux de séropositivité avoisine 0 %. Il croît ensuite progressivement pour atteindre 50 % à l'âge de quatre ans. Ainsi à quatre ans, dans les pays industrialisés un enfant sur deux a été infecté par l'HSV1. (D'après NAHMIAS A., infections caused by herpes simplex viruses (59)).

Chez plus de 90 % des individus la primo-infection herpétique à HSV1 est totalement asymptomatique. Dans moins de 10 % des cas cette première étape de l'infection s'accompagne de manifestations cliniques dont la plus classique et la plus spectaculaire est la gingivostomatite herpétique qui est chez l'enfant une gingivostomatite aigue vésiculo-ulcéreuse hyperfébrile. Elle guérit au moment de l'apparition des anticorps sériques.

Les mécanismes de l'infection latente et de la réactivation sont mal connus, bien que nous disposions des modèles expérimentaux variés : bien que strictement humains, les HSV1 et 2 peuvent se multiplier chez toute une série d'animaux de laboratoire.

Cela étant des récurrences à HSV1 qui sont exceptionnellement à l'origine d'encéphalites nécrosantes de l'adulte, des kératites herpétiques à HSV1, la primo-infection périnatale à HSV1 ou HSV2 est à l'origine du redoutable herpès néonatal. L'infection accidentelle de l'eczéma du nourrisson à partir de l'herpès labial d'un adulte de l'entourage peut aboutir au syndrome de Kaposi Juliusberg souvent mortel.

Le traitement de la gingivostomatite herpétique a fait bien des progrès grâce à la chimiothérapie antivirale.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

Il n'est pas sans intérêt de noter qu'herpès vient du grec HERPEIN qui signifie ramper comme un serpent.

Le mot herpès est donc très ancien et c'est HIPPOCRATE qui le mentionne en premier.

"Un herpès de l'aîne qui s'étend vers le flanc et le pubis et des ulcérations des lèvres".

Au Moyen-Age : stomatites aphteuses chez des enfants avec probablement des cas d'infection à Herpes Simplex Virus, SINGO, 1981 (76).

Au XIXème siècle : différents cas d'herpès sont reconnus, zona, herpès labial, herpès oculaire, herpès génital, en 1858, GUBLER décrit pour la première fois la maladie dans un rapport sur l'herpès laryngé.

En 1861, TROUSSEAU en donne une description clinique détaillée.

En 1866, UNNA décrit la vésicule herpétique.

En 1913, GRUTER mentionne la transmission de la kératite de l'herpès au lapin : première kératite expérimentale.

GOODPASTURE obtient en plus de la kératite une méningite et montre la progression du virus le long du nerf optique ==> affinité du virus pour le système nerveux.

En 1921, LIPSCHUTZ observe des différences entre herpès labial et herpès génital et pense qu'ils sont dus à deux types de virus.

En 1922, on établit la nature virale de l'herpès.

COWDRY note deux types d'inclusions intra-nucléaires dans les infections à herpès virus.

CHAPITRE III

VIROLOGIE

III - LE VIRUS

3.1. GENERALITES (66-67)

Les virus de l'herpès sont au nombre de deux, les herpes simplex virus de type I et de type II (HSV1 et HSV2).

Les virus de l'herpès ont à leurs côtés, dans la famille des herpesviridae, le virus de la varicelle et du zona (VZV) ou herpès virus humain 3, le cytomégalo virus (CMV) ou herpès virus humain 5, le virus Epstein Barr (EBV) ou herpès virus humain 4 et plus récemment décrit, l'herpès 6 (HHV6). Mieux vaut donc s'en tenir à la dénomination HSV1 et HSV2 pour les virus de l'herpès et parler par contre de l'herpes viridae pour désigner les membres de la famille. Pour mieux les comprendre, les HSV1 et HSV2 gagnent à être replacés chaque fois que possible dans cette famille des herpes viridae où l'on trouve des caractères structuraux et fonctionnels très particuliers.

3.2 MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DU VIRION (Cf. schéma n° 1)

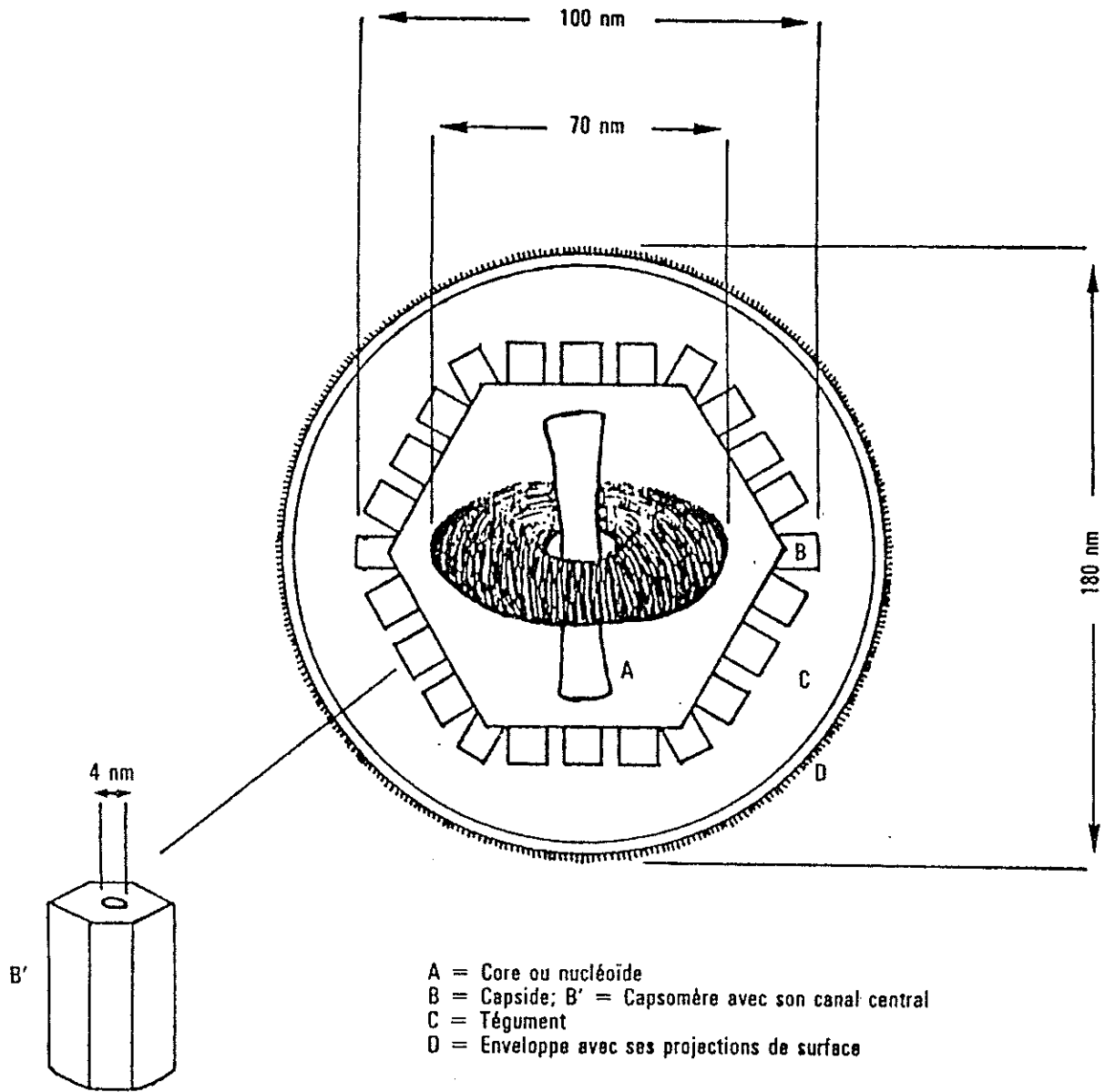
Le virion (de 120 - 200 nm de diamètre) comprend de l'intérieur vers l'extérieur les éléments suivants :

3.2.1 Le nucléoïde

qui contient l'ADN viral bicaténaire et linéaire d'un poids moléculaire suffisamment élevé, voisin de 100×10^6 Daltons (5-65), pour conférer à ces virus une relative autonomie dans leur multiplication au sein de la cellule infectée : la replication de l'ADN viral se situe dans le noyau mais elle est indépendante de la réplication de l'ADN cellulaire et passe par des enzymes propres au virus, une thymidine kinase et une ADN polymérase distinctes des enzymes cellulaires analogues.

3.2.2 La capside

Icosaédrique de 100 nm de diamètre, faite de 162 structures protéiques appelées capsomères (150 hexamères et 12 pentamères) et



SCHEMA 1 : STRUCTURE SCHEMATIQUE DE HERPES SIMPLEX VIRUS.

l'assemblage de la capsides autour de l'ADN. L'encapsidation se fait dans le noyau.

3.2.3 Le tégument

Probablement protéique et variable en épaisseur, entourant la capside.

3.2.4 Le péplos ou enveloppe

Il donne sa taille définitive au virion. C'est un double feuillet lipidique dérivé des membranes cellulaires. Les glycoprotéines virales insérées dans l'enveloppe forment des projections (spicules).

Les anticorps neutralisants réagissent contre ces structures.

L'enveloppe confère au virion une grande fragilité : elle a une antigénicité spécifique pour chaque herpes virus et son intégrité conditionne l'infectivité de la particule virale.

Les protéines codées par le virus sont divisées en trois classes :

. les protéines très précoces α et précoces β représentent, en général, des enzymes virales (par exemple, la thymidine kinase et l'ADN polymérase)

. les protéines de structure du virus appartiennent à la classe γ .

3.3 STRUCTURE CHIMIQUE

Le virion a une densité de 1,726 - 1,728 g/ml.

3.3.1 L'ADN

- L'ADN viral a une structure bicatenaire et linéaire
- son poids moléculaire est d'environ 100×10^6 Daltons
- le génome est divisé en deux portions :

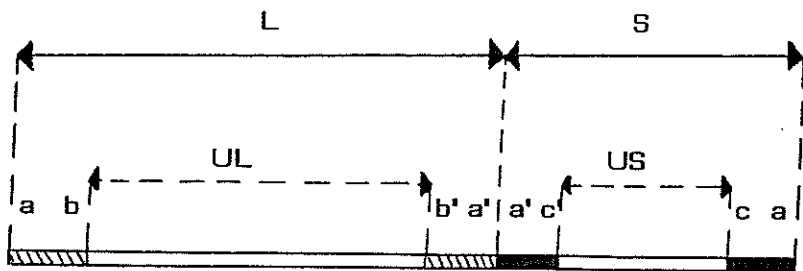
—> une portion longue (L) : 82 % du génome

—> une portion courte (S) : 18 % du génome

- chaque portion semble pouvoir se lier bout à bout tout à fait au hasard et est composée de séquences uniques : UL et US et se termine par des séquences répétitives inversées [71].

Les séquences répétitives terminant les segments L et S sont respectivement désignées par les lettres ab et b'a' et par les lettres a'c' et ca.

Les séquences ab et b'a' comprennent chacune 6 % de l'ADN et les séquences a'c' et ca 4,3 % de l'ADN (65-82). (Cf. schéma n° 2).



SCHEMA N° 2 : ARRANGEMENT DES SEQUENCES

HSV1 - DNA (ROIZMAN, 1979)

La portion d'ADN commune à HSV1 et HSV2 correspond à environ 50 % du génome total. Ceci explique à la fois les similitudes et les différences antigéniques, biologiques, épidémiologiques, etc... entre ces deux types.

La séquence des nucléotides a été étudiée principalement par ROIZMAN qui a précisé la carte génétique de HSV1 et HSV2.

3.3.2 Les protéines

Le génome HSV est capable de coder pour plus de 50 polypeptides distincts.

Les uns sont des polypeptides structuraux, parmi lesquels l'électrophorèse en gel de polyacrylamide permet de distinguer 33 espèces d'un poids moléculaire allant de 25 000 à 280 000 Daltons. Ce sont des polypeptides simples, des polypeptides glycosylés et des polypeptides phosphorylés.

Les autres sont des polypeptides d'information virale, mais non structuraux, ils correspondent notamment aux enzymes nécessaires à la replication : ADN polymérase, thymidine kinase, nucléase, etc...

3.3.3 Autres constituants

Il s'agit de phospholipides et de polyamines :

- Phospholipides : ils proviennent de l'enveloppe et sont nécessaires au pouvoir infectant. On en trouve également au niveau du nucléoïde et de la capside.

- Polyamines : chaque virion contient environ 40 000 molécules de spermine et 70 000 de spermidine, localisées au niveau du nucléoïde et de l'enveloppe.

3.4 PROPRIETES BIOLOGIQUES

- HSV1 et HSV2 sont des virus relativement fragiles

- L'éther, les solvants organiques, les détergents cationiques, les ammoniums quaternaires, les enzymes protéolytiques inactivent les virions.

- Les rayons UV et X peuvent entraîner la perte du pouvoir infectieux avec conservation du pouvoir antigénique (vaccins inactivés) mais ce qui est plus fâcheux, du pouvoir transformant qui est normalement masqué lors des infections cytolitiques. Ceci a fait retirer du commerce le vaccin français inactivé par UV.

- Les virions sont thermosensibles : le pouvoir infectieux est rapidement perdu à la température du laboratoire. Il est conservé trois à quatre jours, à plus 4°C sans diminution notable du titre infectieux. Il est complètement perdu par chauffage à 56°C pendant 90 minutes. La meilleure conservation est assurée à moins 70°C ou par lyophilisation. (Cf. tableau n° 1)

3.5. LA MULTIPLICATION VIRALE

Les HSV1 et HSV2 sont capables de se multiplier dans un très grand nombre de types cellulaires, tant in vivo qu'in vitro.

3.5.1 Le cycle de replication

L'ADN viral est directement infectieux après extraction chimique lorsqu'on l'inocule à une cellule sensible, par contre, les particules virales incomplètes, non enveloppées, ne sont pas infectieuses.

Il faut des virions complets pour que le cycle de replication puisse se dérouler.

	Alphaherpesviridae	Bétagherpesviridae	Gammaherpesviridae
Spécificité d'hôte	In vivo : de très large à très étroite In vitro : idem	In vivo : étroite In vitro : fibroblastes	In vivo : étroite In vitro : lymphocyte ou B
Cycle réplcatif	Court	Long	Variable
Cytopathologie	Dissémination rapide en cultures et destruction massive des cellules	Foyer de lyse progressant lentement Cellules infectées agrandies Inclusions nucléaires et cytoplasmiques	Variable
Infection latente	Surtout ganglions nerveux	Possible dans les glandes salivaires, rein, cellule lympho réticulaire	Tissus lymphoïdes
Exemples	HSV1 HSV2 HZV	CMV	EBV HHV 6

TABLEAU N° 1 : CLASSIFICATION DES HERPES VIRUS SELON LEURS PROPRIETES BIOLOGIQUES

Les différentes phases de l'infection cellulaire comprennent, l'adsorption, la pénétration, le désenveloppement et la décapsidation, la transcription du génome viral et la replication de l'ADN, l'assemblage et la libération des néovirions.

3.5.1.1 L'adsorption

- Elle est rapide
- Durée : environ 15 minutes
- L'enveloppe virale s'attache à la membrane péricellulaire, mais la nature du récepteur cellulaire n'est pas connue.
- C'est un phénomène passif, nécessitant la présence de cations divalents et inhibés par l'agor, les polysaccharides et l'héparine.

3.5.1.2 La pénétration

Il existe deux possibilités :

—> soit l'englobement par phagocytose
[décrit par NAUMIAS et ROIZMAN, 1973] [59]

—> soit la fusion entre la membrane péricellulaire et l'enveloppe
[décrit par MORGAN et Coll., 1968] [56]

L'adsorption et la pénétration sont susceptibles d'être inhibées par les anticorps spécifiques.

Ces deux étapes (adsorption et pénétration) sont diminuées de façon significative en présence de 2 Desoxy - 5 - Glucose : un inhibiteur de la glycosylation des protéines.

3.5.1.3 Désenveloppement et décapsidation

Ces deux étapes du cycle de replication virale ont lieu vraisemblablement dans le cytoplasme de la cellule infectée grâce à des enzymes cellulaires (BAKER et AMSTEY, 1987) (5).

3.5.1.4 La transcription du génome viral (WAYNER et SUMMENS, 1978) (83)

Le nucléoïde migre vers le noyau dans lequel il pénètre probablement par un pore de la membrane nucléaire.

La transcription proprement dite se fait à l'intérieur du noyau de la cellule infectée.

Les ARN messagers viraux sont synthétisés dans le noyau, dès la première heure qui suit l'infection ; ils migrent dans le cytoplasme où ils s'associent à des ribosomes libres où fixés à l'ergastoplasme.

La traduction en protéines virales commence immédiatement (ROIZMAN, 1979) (65) à montrer qu'il y a trois séquences de synthèses protéiques α, β, γ , qui s'échelonnent dans le temps avec des mécanismes complexes de régulation en cascades.

Les polypeptides viraux peuvent subir des phénomènes de glycosylation, phosphorylation, acétylation, méthylation, sulfatation.

A ce stade, de nombreuses activités enzymatiques spécifiques du HSV ont été mises en évidence : ARN polymérase, thymidine kinase, ADN polymérase, etc... dans les cellules infectées.

3.5.1.5 La replication de l'ADN viral

La replication se fait sur le mode semi-conservatif et elle atteint son maximum 4 à 7 heures après l'infection.



Elle intervient après synthèse des ARN messagers et des protéines précoces.

Ainsi sous l'action d'exonucléases, l'ADN devient circulaire.

Les segments L et S de la molécule d'ADN ne sont donc pas dissociés, puis repliés séparément.

L'observation en microscopie électronique de boucles en certains endroits de la molécule d'ADN et les analyses faites sur ADN défectif [ROIZMAN] [65] laissent supposer qu'il y a deux sites de replication par l'initiative de la synthèse d'ADN :

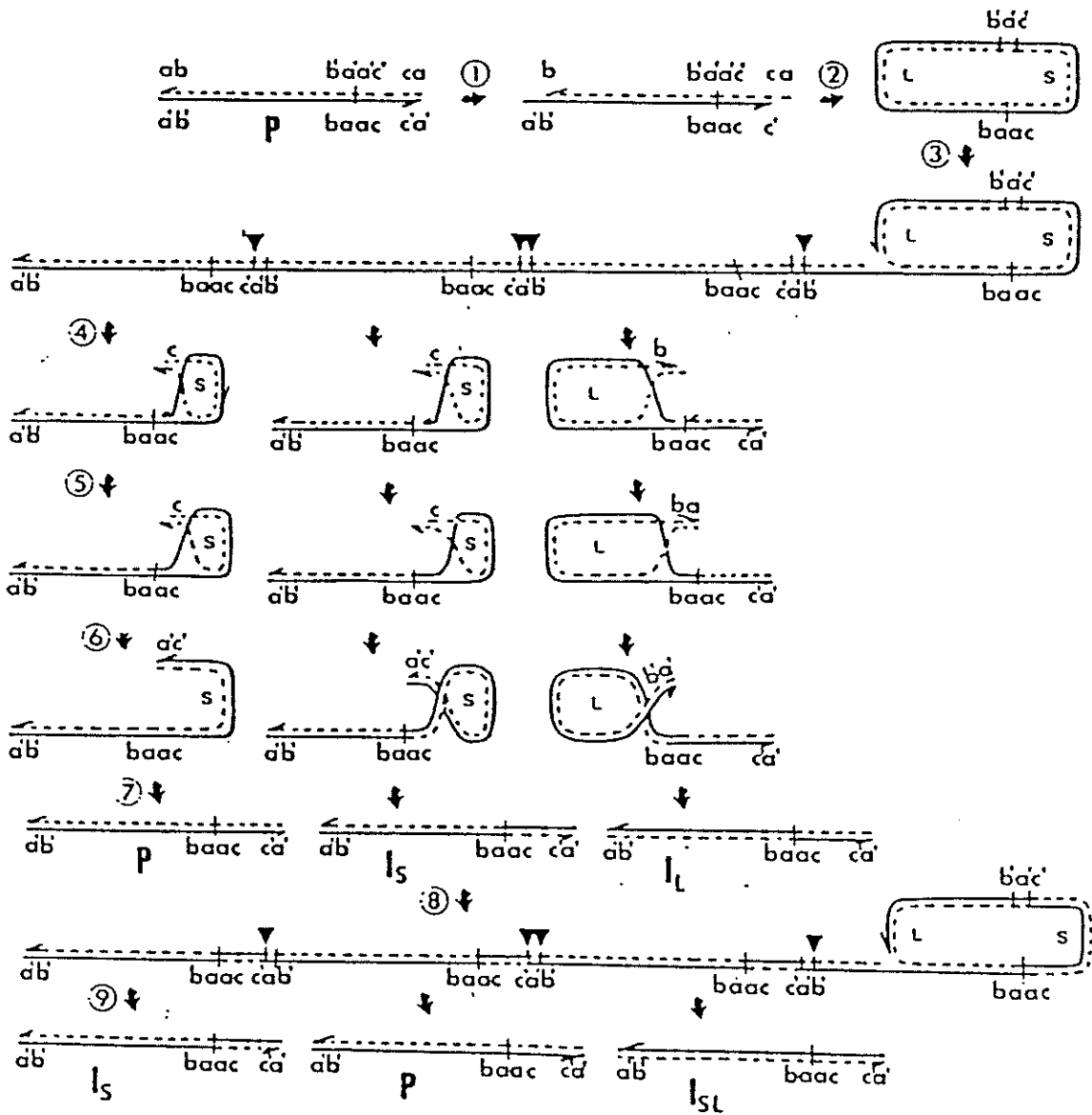
- l'une dans le segment S,
- l'autre dans le segment L.

Le modèle de replication de HSV-DNA de ROIZMAN, 79, [65] (Cf. schéma n° 3) montre que l'ADN est replié grâce à un mécanisme d'enroulement. Il permet également d'expliquer la synthèse des quatre ésomères à partir d'un seul.

Le modèle propose qu'après l'infection, HSV-DNA est digéré par des exonucléases (stade 1) exposant des terminaisons à brin unique ce qui permet à l'ADN de se circulariser (stade 2). Deux jonctions sont alors réalisées : une jonction modifiée bac qui diffère de la jonction interne b'a'a'c' par l'absence de la séquence a. La replication de l'ADN se fait ensuite par enroulement sans direction particulière (stade 3).

Puis il y a clivage en plusieurs unités d'ADN uniquement à la jonction bac soit à gauche, soit à droite de la séquence a [Cf. petit triangle inversé sur schéma].

Les stades : 4 à 7 représentent la régénération de la séquence manquante a en utilisant les séquences répétitives inversées internes (b'a'a'c'). Ces étapes sont représentées en trois colonnes différentes pour montrer comment le remplacement de ces séquences pourrait aboutir à la production de P et IL.



SCHEMA N° 3 : MODELE DE REPLICATION DE HSV-DNA
(ROIZMAN, 1979)

La replication de IS (stades 8 et 9) aboutirait à la production de IS, P, ISL par le mécanisme décrit dans les stades 4 à 6.

La production du virus dans les cellules humaines est impressionnante, environ 80 000 à 120 000 copies d'ADN virales sont réalisées par cellules.

3.5.1.6 L'assemblage

Il commence quatre heures après l'infection.

L'encapsidation a lieu dans le noyau où les protéines structurales néoformées rejoignent les néo ADN.

Toutefois, l'encapsidation ne concerne que 20 % environ de l'ADN synthétisé.

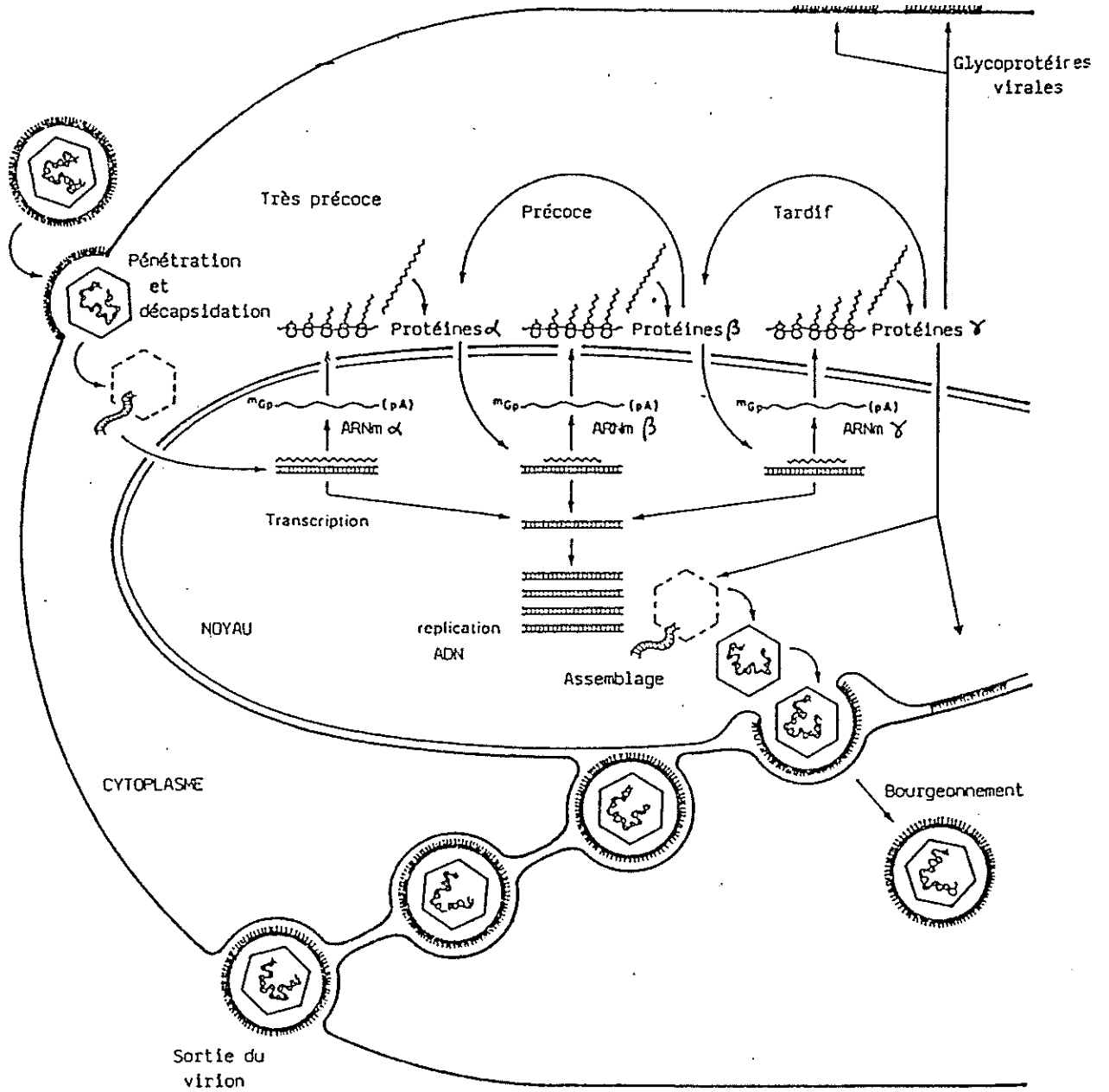
Les nucléosides se placent alors au contact du feuillet interne de la membrane nucléaire qui les enveloppe, en un processus de bourgeonnement.

Les premiers virions enveloppés gagnent, entre la quatrième et la sixième heure après l'infection, le milieu intercellulaire à travers le cytoplasme. Ils utilisent pour cela, les réseaux de tubules dilatées du réticulum endoplasmique de la cellule ou des vésicules cytoplasmiques.

L'infection se transmet facilement de cellule à cellule, sans que le virus ait à passer dans le milieu extérieur et sans qu'il soit soumis à l'action éventuelle des anticorps spécifiques.

3.6 LES DEUX TYPES D'HSV

L'existence de deux types d'HSV avec des propriétés biochimiques, immunologiques et épidémiologiques différentes a été prouvée par la sérologie par NAHMIAS, 1969 (58).



SCHEMA N° 4 : HERPESVIRUS (cycle productif)

(D'après ROIZMAN)

3.6.1 Principales caractéristiques

Caractéristiques	HSV1	HSV2
Cliniques	Infecte en priorité les sites non génitaux	Infecte en priorité les sites génitaux
Epidémiologiques	Transmis par voie non génitale	Transmis en priorité par la voie génitale
Biochimiques :		
* ADN : cytosine + guanine (moles/100 ml)	67	69
* Homogène	L'hybridation ADN-ADN des deux génomes ne révèle que 50 % d'homologie	
* Autres propriétés	L'action d'enzymes de restriction sur les ADN des deux types, suivie d'une migration des fragments ainsi découpés dans un gel d'agrose, montre un profil spécifique de type	
Biologiques :		
* Sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet	Entraîne de petites lésions	Entraîne des lésions plus grandes et plus profondes
* Inoculation chez l'animal	Moins neurotrope	Plus neurotrope
* Sur les cultures cellulaires	Il existe des différences entre les deux types dans leur capacité à diffuser et dans leurs caractéristiques cytopathiques.	

3.6.2 Caractéristiques cliniques

Les différents chiffres obtenus par **NAHMIAS** et **STARR** traduisent assez bien les sites chimiques préférentiels de HSV1 et HSV2.

Mais nous pouvons voir qu'il existe quelques exceptions.
[Cf. tableau n° 2].

TABLEAU N° 2

**ASPECTS CLINIQUES DES INFECTIONS DUES AUX HERPES VIRUS
(D'après NAHMIAS et STARR, 1977) (60)**

	Type I	Type II	Total
Affections bénignes ou de moyennes gravités chez les patients de plus d'un mois			
<u>INFECTIONS GENITALES</u>			
- Chez la femme (cervicite, vulvite, vaginite, urétrite)	36	300	336
- Chez l'homme (pénis, urètre)	7	225	232
<u>INFECTIONS NON GENITALES</u>			
- Gingivostomatite	156	4	160
ou présence du virus dans cavité buccale asymptomatique			
- Herpès labial	84	0	84
- Kératite et/ou conjonctivite	29	1	30
- Dermatite			
. plan au-dessus taille	92	4	96
. plan au-dessous taille	4	85	89
. mains, bras	16	16	32
<u>INFECTIONS LATENTES</u>			
- Ganglions thoraciques ou du trijumeau	21	0	21
- Ganglions sains	0	5	5
Maladies graves ou fatales chez les patients de plus d'un mois			
- Méningo-encéphalite	101	2	103
- Eczéma herpétique (sarcome de Kaposi Juluisberg)	12	1	13
- Atteinte pluriviscérale	2	1	3
Maladies localisées ou généralisées du nouveau-né			
- Peau, yeux, cerveau, viscères	46	92	138
<u>TOTAL</u>	606	736	1342

3.7 POTENTIEL ONCOGENE DES HSV

Le pouvoir pathogène des HSV peut éventuellement s'étendre jusqu'à un rôle dans la carcinogénèse.

3.7.1 Pouvoirs oncogènes HSV2

Effectivement, on a souvent parlé du rapport entre l'HSV2 et le cancer du col ou de la vulve.

Les arguments en faveur d'un lien sont surtout d'ordre séro-épidémiologique.

La promiscuité sexuelle semble être un facteur favorisant à la fois de l'infection par HSV2 et des cancers génitaux chez la femme.

Mais on pense, actuellement, que HSV2 ne serait pas directement en cause dans la génèse de ces tumeurs qui se dérouleraient en étapes multiples (Zur Hansen) comme dans le lymphome de BURKITT ; l'infection répétée par HSV2 préparerait localement l'intervention d'autres virus oncogènes en particulier le PAPILLOMAVIRUS HPV 16.

3.7.2 Pouvoirs oncogènes HSV1

HSV1 a été impliqué dans les cancers buccaux. Plusieurs cas de carcinomes labiaux auraient succédé à des lésions herpétiques récurrentes, mais d'autres facteurs oncogéniques comme le tabac étaient associés (70-72).

Les anticorps antiHSV1 voient leur taux augmenter chez les sujets atteints d'un cancer buccal, et également chez les fumeurs ; le tabac pourrait donc prédisposer aux infections muqueuses par HSV (70).

Le fait que de l'ARN complémentaire de HSV-DNA soit trouvé dans les cellules buccales cancéreuses prouve également que HSV est étroitement lié au cancer buccal.

Ainsi, la présence régulière du génome viral ou des produits spécifiques du virus herpétique dans une tumeur montrent que l'HSV peut être carcinogénique ou co-carcinogénique [73].

L'HSV doit donc être considéré comme un agent étiologique possible de certains cancers oraux, bien qu'il soit encore prématuré d'y voir une relation de cause à effet.

La constitution génétique et l'état immunitaire de l'hôte, les facteurs environnants et l'existence possible de différents types oncogéniques d'HSV sont autant de facteurs dont le rôle reste à définir.

3.8 REACTIONS IMMUNITAIRES AU COURS DES INFECTIONS A HSV

Ces réactions sont assez mal connues, mais elles font intervenir aussi bien l'immunité à médiation cellulaire qu'humorale.

Tous les effecteurs de l'immunité peuvent jouer un rôle de défense anti-herpétique [55-80-81].

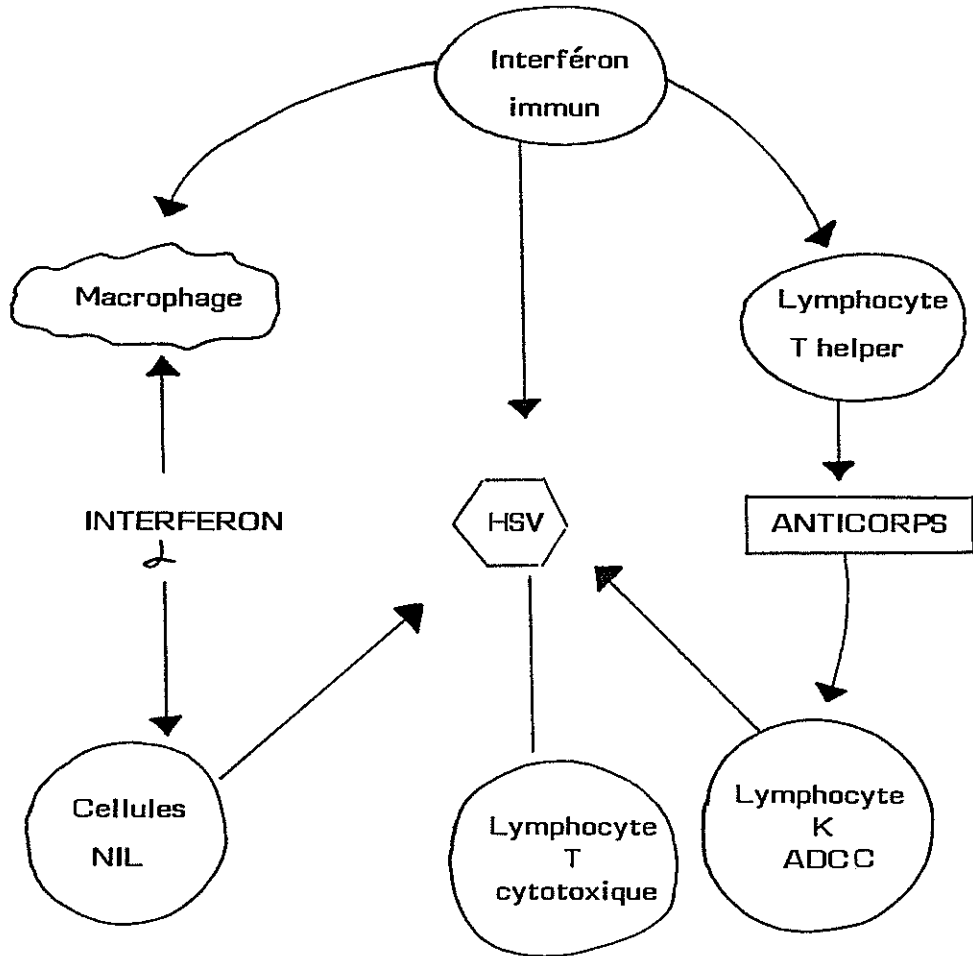
3.8.1 Immunité humorale (29-44-53)

Elle est à la fois spécifique, par les anticorps herpétiques et non spécifiques, par le truchement de l'interféron et du complément.

3.8.1.1 Anticorps sériques

Au cours de l'infection primaire, les anticorps apparaissent sept à quinze jours après l'introduction du virus dans l'organisme.

Leur titre maximal est atteint en deux à trois semaines et ils persistent ensuite à un titre variable.



SCHEMA 5 : LES DEFENSES ANTI-HERPETIQUES

[VIRELIZIER, 1983]

Ce sont d'abord des IgM, relayés par les IgG qui les remplacent entièrement en six à huit semaines.

Ces anticorps sont décelables par fixation du complément, NT, hémagglutination passive, immunofluorescence indirecte et ELISA.

Au cours des réactivations, le comportement des anticorps est moins bien établi. Les résultats varient en fonction des techniques sérologiques utilisées. Il s'agit, en principe, d'IgG dont le titre varie en fonction du temps, mais on peut aussi détecter des IgM persistantes, d'après certains auteurs.

Les mécanismes d'actions des anticorps sont variables. Sur les particules virales, il y a fixation et effet neutralisant, mais cette neutralisation est peu efficace, car HSV est un virus à cheminement cytoplasmique et les virions peuvent passer directement des cellules infectées aux cellules voisines, sans entrer obligatoirement dans le milieu extra-cellulaire, donc à l'abri des anticorps.

En ce qui concerne les cellules infectées, il y a fixation des anticorps sur les néoantigènes de membrane, ce qui entraîne leur lyse par cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC), en coopérant avec le complément qui est activé par les voies directe et alternée.

3.8.1.2 L'interféron alpha (2-51-80)

Il intervient certainement dans la guérison, en limitant la diffusion de l'infection aux cellules adjacentes et aussi, lors de l'établissement de la latence.

On peut déceler de l'interféron dans le sérum et le LCR des nouveaux-nés atteints d'herpès néonatal disséminé, ainsi que dans le LCR des malades atteints d'encéphalite herpétique.

3.8.2 Immunité cellulaire (45-85)

Elle est également spécifique et non spécifique.

3.8.2.1 Immunité cellulaire spécifique

Les lymphocytes T y jouent un rôle essentiel. Leur nombre d'action est multiple et complexe.

On distingue des lymphocytes T directement cytotoxiques, des lymphocytes T agissant en coopération avec les anticorps, des lymphocytes T recrutant des macrophages, sécrétant l'interféron.

Ils jouent un rôle majeur dans la guérison clinique des infections à HSV.

3.8.2.2 Immunité cellulaire non spécifique

Les macrophages interviennent dans le contrôle de la dissémination des infections herpétiques.

Dans les conditions normales, ils peuvent englober les particules virales par phagocytose : ils se comportent alors comme des cellules non permissives.

CHAPITRE IV
EPIDEMIOLOGIE

IV – EPIDEMIOLOGIE

4.1 MODES DE TRANSMISSION DE L'HERPES

Comme les autres herpès viridae, les HSV sont des virus dont l'ADN bicaténaire et linéaire est protégé par une capside. Celle-ci est entourée d'un tégument protéique, puis d'une enveloppe ou péplos qui se constitue lorsque les nucléocapsides quittent le noyau de la cellule infectée, par évagination de la membrane nucléaire [32].

Comme toute structure membranaire, le péplos est rapidement détruit dans le milieu extérieur. Les HSV sont donc des virus fragiles qui se transmettent essentiellement par contacts inter-humains, que ce soit par transmission verticale ou horizontale.

4.1.1 Transmission verticale (de la mère à l'enfant)

4.1.1.1 Néonatale

La contamination peut être de deux sortes, soit qu'il s'agit d'HSV2 (75 %) ou d'HSV1 (10 à 20 %).

—> Pour HSV2 : la contamination s'effectue, le plus souvent, au moment de l'accouchement, lors du passage de l'enfant à travers la filière génitale infectée [9].

—> Pour HSV1 : juste après l'accouchement.

4.1.1.2 Post-natale

Par contact cutanéomuqueux : les gouttelettes salivaires de la mère qui est le mode de contamination le plus courant, soit que la mère présente une infection herpétique évidente ou asymptomatique.

Par le mamelon (21-39-48-63-86) : lors de l'allaitement, mais ceci est exceptionnel pour deux raisons :

- car l'enfant est plus susceptible entre l'âge de 2 à 4 ans et l'allaitement n'a plus lieu d'être

- il n'y a pas de grosses infections par ce mode de transmission.

Il a été prouvé, d'autre part, que 95 % des enfants HSV positifs étaient de mères positives (13-41).

4.1.2 Transmission horizontale

4.1.2.1 Oro-génitale

Les exceptionnels herpès oro-faciaux à HSV2 (moins de 5 % des cas) sont transmis, dans la plupart des cas, à l'occasion de rapports oro-génitaux.

Les lésions d'herpès génital hébergent de l'HSV1 dans 2 à 10 % des cas selon qu'il s'agit d'une récurrence ou d'une primo-infection (64).

Ces herpès génitaux à HSV1, habituellement consécutifs à un rapport oro-génital, récidivent de façon beaucoup moins fréquente que les herpès génitaux à HSV2 : dans les huit mois suivant l'épisode initial les herpès génitaux à HSV1 récidivent dans 14 % des cas ; le risque de récurrence est de 60 % lorsqu'il s'agit d'un herpès génital à HSV2.

4.1.2.2 Enfant à enfant

Dans une même fratrie des enfants atteints peuvent le transmettre à leurs frères non atteints (7).

4.1.2.3 De père à enfant (77)

4.1.2.4 Autres modes

Epidémie de gingivostomatite à HSV1 dans un cabinet dentaire (52).

4.1.2.5 Auto-inoculation

Les lésions d'auto-inoculation ne sont pas rares particulièrement au cours de la primo-infection herpétique en cas de gingivostomatite (8-78).

4.2 AGE MOYEN

On estime à 90 % d'une population donnée le nombre de sujets de plus de 15 ans qui ont des anticorps neutralisant le virus dans le sérum (11).

Ceci explique que la maladie est surtout contractée dans la petite enfance, même in utero, mais qu'elle est rare dans les prémices de la vie du fait d'une immunité passive des anticorps maternels, avec un pic vers la troisième année pour la maladie.

Il est admis que jusqu'à 6 mois, le nourrisson possède des anticorps maternels et des études montrent leur progressive disparition du troisième au septième mois (31).

Evolution naturelle des anticorps sériques neutralisants fixant le complément ou ELISA (10).

- 0 à 6 mois sont présents les anticorps maternels

- de 1 à 4 ans, progression des anticorps acquis du fait d'un contact avec le virus

- de 5 à 14 ans, la séroprévalence continue à progresser mais moins vite
- après 14 ans, la séroprévalence croît encore, en raison surtout de l'apparition d'anticorps anti HSV2.

Plus le niveau socio-économique d'une population est bas, plutôt on y décèle des anticorps anti HSV.

La fréquence de la gingivostomatite herpétique est donc la plus importante entre 1 et 4 ans.

CESARIO [15] a publié sur une étude portant sur 6 années de prélèvements pharyngés systématiques dans un établissement pour enfants de 1 à 13 ans que 32,1 % des enfants étaient porteurs du virus herpes hominis simplex de type 1.

En outre, il a été fait sur Limoges une étude sur le pourcentage d'anticorps en fonction de l'âge. (Graphique n° 1).

4.3 PERIODE D'INCUBATION

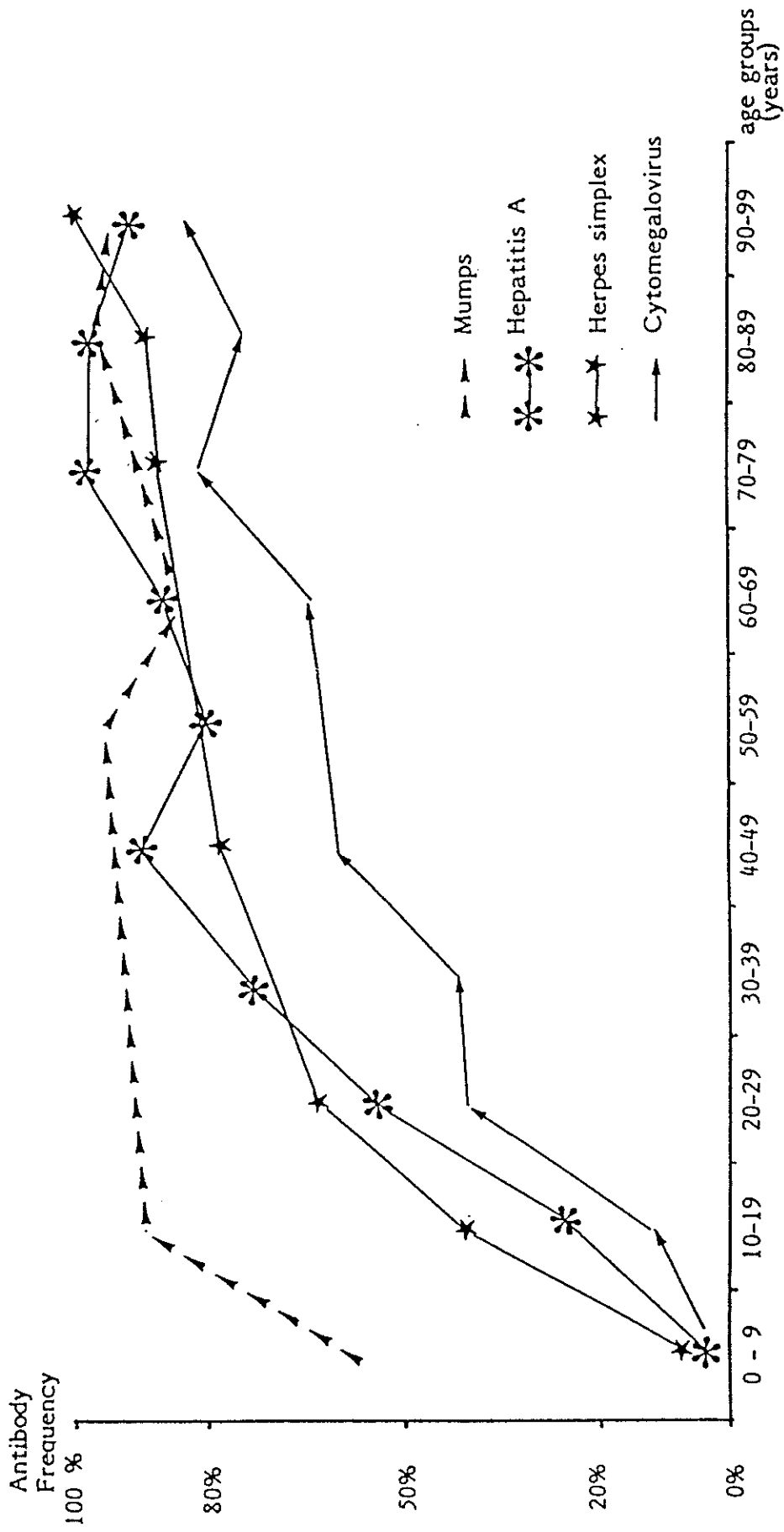
Le réservoir principal du virus est représenté par les porteurs sains, il est donc assez difficile de donner une date exacte de contamination.

L'incubation moyenne de la primo-infection est de 6 jours (extrêmes 2 à plus de 12 jours).

4.4 PHYSIOLOGIE ET MECANISMES

4.4.1 Primo-infection

C'est la première manifestation apparente ou inapparente suivant les sujets du contact du virus herpes avec l'organisme.



GRAPHIQUE N° 1

(MOUNIER M., DENIS F., HESSEL L., MICHEL J.-p., GUALDE N.)

Pour HSV1 il se manifeste par une gingivostomatite. Dans 90 % des cas elle survient généralement entre 1 an et 4 ans. Mais elle peut se rencontrer à tout âge. Elle confère une protection immunitaire partielle.

4.4.2 La latence

Après guérison de la maladie éventuelle, l'infection persiste à vie, latente en un site profond. Il s'agit des ganglions nerveux sensitifs pour les HSV.

4.4.2.1 Initiation de la latence

En expérimentation chez la souris (75) l'infection primaire aiguë a été scindée en deux phases :

—> phase précoce : multiplication des virus apportés par l'inoculum, maximum en quarante huit heures, plus manifestations inflammatoires

—> phase tardive : 4ème - 5ème jour où la multiplication virale est initiée par le relayage au niveau des terminaisons nerveuses de virions néoformés provenant des neurones ganglionnaires.

Cette observation d'évolution biphasique a été aussi démontrée par KLEIN R.J. et De STEFANO E., 1983 (42).

A priori, les anticorps neutralisants, en raison de leur apparition tardive (6ème jour post-inoculation chez la souris) ne jouent aucun rôle dans la limitation de la première phase de multiplication virale.

A côté de cette immunité humorale, le transfert passif des lymphocytes T immuns s'est avéré protecteur chez la souris, à condition

que ce transfert s'effectue au maximum vingt quatre heures après l'inoculation d'HSV (75).

Donc rôle important tenu par l'immunité à médiation cellulaire dans le contrôle des infections herpétiques.

4.4.2.2 Etablissement et maintien de la latence

- 1929 —> GOODPASTURE avait prédit la localisation ganglionnaire des HSV

- 1971 —> cela fut vérifié.

Peu d'éléments sont connus sur l'état des particules virales dans les neurones, parmi les neurones infectés latents, certains génomes d'HSV s'exprimeraient partiellement, d'autres complètement, conduisant à des réactivations vraies avec production de virus complet.

4.4.3 La réactivation

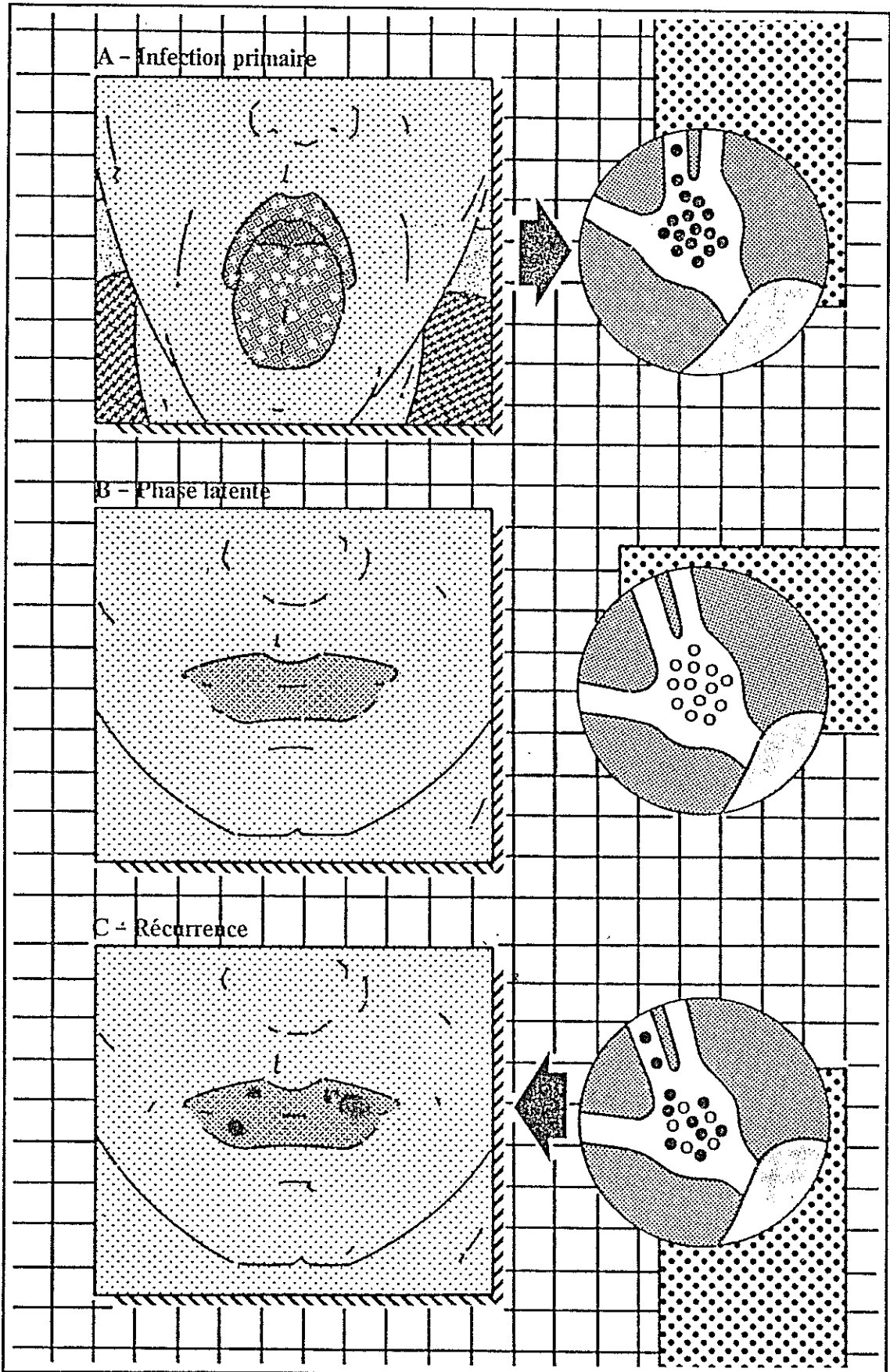
Sans aborder le ou plutôt les mécanismes déclenchant la rupture de la latence, et donc la production de virions au sein de la cellule nerveuse, il est une question capitale qui n'a toujours pas reçu de réponse :

Quel est le devenir d'un neurone ayant subi la réactivation virale ?

- De nombreux auteurs postulent la mort de celui-ci (50).

- On assisterait donc au cours du temps à une diminution des neurones infectés latents, après chaque réactivation. Par conséquent, on s'attendrait à une fréquence moindre en fonction du temps.

- D'autres auteurs proposent une recolonisation du ganglion, touchant des neurones précédemment indemnes, par des HSV formés dans le neurodermatome lors d'une récurrence [43].



CHAPITRE V

OBSERVATIONS

[9]

CAS N° 1

Il s'agit de l'enfant CO... Nina, née le 20 février 1986.

Motif d'hospitalisation :

Hospitalisée dans le service de Pédiatrie en juillet 1988 pour hyperthermie et infection buccale, âgée de 29 mois.

Antécédents : Pas d'antécédent particulier.

Histoire de la maladie :

Elle présentait depuis le 05 juillet (5 jours avant l'hospitalisation) une hyperthermie à 40° avec infection de la bouche, traitée par le médecin traitant par ORACILLINE et NIFLURIL.

Hospitalisation le 10 juillet devant la persistance des signes.

Examen clinique :

- Stomatite vésiculo-aphteuse débordant sur les lèvres
- Pas d'adénopathie
- Le diagnostic est une stomatite herpétique.

Examens complémentaires : Aucun

Evolution :

L'évolution clinique est bonne en 48 heures.

Traitement :

- Local : bains de bouche bicarbonatés
- Général : Aspirine.

CAS N° 2

Il s'agit de l'enfant CH... Mathieu, né le 26 mars 1987.

Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé dans le service de Pédiatrie en septembre 1988, âgé de 17 mois, alors qu'il présentait une éruption buccale.

Antécédents :

- Enfant : crise convulsive hyperthermique traitée par Valium
- Mère : herpès labial

Histoire de la maladie :

Depuis 3 à 4 jours avant l'hospitalisation, il présentait une rhinopharyngite et une bronchite, traitées par Augmentin, Valium et antipyrétique par le médecin traitant. Puis apparaît, alors que la mère est porteuse d'un herpès labial, une éruption vésiculeuse autour des lèvres et dans la bouche.

Examen clinique :

- Vésicules péri-buccales et muqueuse jugale
- Rash érythémato-maculeux
- Pas d'adénopathie
- Le diagnostic est celui d'une stomatite herpétique.

Examens complémentaires : Aucun.

Evolution :

- Reste hospitalisé la journée
- Le Valium a été remplacé par du Rivotril car enfant surexité.

Traitement :

- Local : GIVALEX et GEL de XYLOCAINE
- Général : ZOVIRAX

CAS N° 3

Il s'agit de l'enfant DE... Samira, née le 15 juin 1984.

Motif d'hospitalisation :

Hospitalisée dans le service de Pédiatrie en mars 1989, âgée de 4 ans et 7 mois, pour dysphagie, hypersialorrhée et hyperthermie.

Antécédents : Aucun

Histoire de la maladie :

Depuis 48 heures, elle présente une éruption aphtique importante au niveau de la bouche, a été vue par le médecin traitant.

Examen clinique :

- Température à 39°5 avec éruption buccale importante plus adénopathies cervicales importantes
- Hypersialorrhée
- Somnolence
- Le diagnostic est une stomatite herpétique.

Examens complémentaires :

- NFS : 14900 leucocytes
- VS : 32/58
- Prélèvement de la gorge : sans colonies de Candida Albicans
- Prélèvement buccal :
 - Culture : streptocoque non hémolytique. Haemophilus influenzae
 - Gram : nombreuses cellules assez nombreuses polynucléaires très nombreux bacilles gram - polymorphes rares bacilles gram +
- Sérodiagnostic herpès ELISA, IgG - IgM -

Evolution : Bonne en une semaine d'hospitalisation

Traitement :

- Local : soins de bouche (125 cc de bicarbonate 14 °/°° + ½ flacon FUNGIZONE + 1 cuillère à soupe de GIVALEX

- Général : ZOVIRAX IVL (160 mg x 4) puis relais per os.
PARACETAMOL.

CAS N° 4

Il s'agit de l'enfant **MA... Julien**, né le 12 mars 1986.

Motif de l'hospitalisation :

Hospitalisé dans le service de Pédiatrie en mars 1989, âgé de 3 ans, pour dysphagie, hypersialorrhée et hyperthermie (40°)

Antécédents :

Enfant : otite

Histoire de la maladie :

Depuis 4 jours présente une hyperthermie à 40°, avec dysphagie et hypersialorrhée, traitées par son médecin traitant par RHINUTAN, DOLIPRANE, ASPEGIC, VALIUM puis CEFA per os.

Examen clinique :

- Dysphagie, hypersialorrhée
- Vésicule dans la bouche
- Le diagnostic est une stomatite herpétique

Examens complémentaires :

- NFS : 8200 leucocytes
- MNI test : négatif

Evolution : Bonne évolution clinique en 48 heures

Traitement :

- Local : bains de bouche
- Général : CLAMOXYL - VALIUM - DOLIPRANE

Traitement :

- Local : soins locaux (bicarbonate 14 °/°° + ½ flacon FUNGIZONE)

- Général : ZOVIRAX en IVL puis per os - ASPEGIC en IVD -
réhydratation

CAS N° 6

Il s'agit de l'enfant **LE... Thomas**, né le 23 novembre 1985.

Motif d'hospitalisation :

Hospitalisé dans le service de Pédiatrie en avril 1989, âgé de 3 ans et 4 mois pour dysphagie importante.

Antécédents : Aucun.

Histoire de la maladie :

Depuis 2 jours, dysphagie avec hyperthermie à 39°5, le médecin traitant diagnostique un muguet buccal, mise sous DAKTARIN Gel, bicarbonate et DAFALGAN suppositoires.

Examen clinique :

- Muguet buccal
- Pleurs +++
- Eruption morbilliforme
- Dysphagie et hyperthermie
- Le diagnostic est une stomatite herpétique

Examens complémentaires : Aucun

Evolution :

Favorable en 5 jours d'hospitalisation

Traitement :

Local : soins de bouche (bicarbonate 14 °/°° + ½ flacon FUNGIZONE + 1 cuillère à soupe de GIVALEX

Général : ZOVIRAX - ASPIRINE

CAS N° 7

Il s'agit de l'enfant **GR... David**, né le 2 février 1988

Motif de l'hospitalisation :

Hospitalisé dans le service de Pédiatrie en septembre 1989, âgé de 20 mois pour dysphagie et hyperthermie.

Antécédents : Aucun

Histoire de la maladie :

Depuis 24 heures, hyperthermie et dysphagie, le médecin traitant diagnostique une stomatite herpétiforme.

Examen clinique :

- Lésions vésiculeuses au niveau de la bouche et du thorax
- Adénopathies sous-maxillaires et cervicales
- Le diagnostic est une stomatite herpétique

Examens complémentaires : Aucun

Evolution :

Bonne évolution clinique en 10 jours.

Traitement :

Local : bains de bouche (bicarbonate 14 ‰)

Général : ZOVIRAX TVL puis per os - Réhydratation.

CAS N° 8

Il s'agit de l'enfant DE... Caroline, née le 1er décembre 1988.

Motif de l'hospitalisation :

Hospitalisée dans le service de Pédiatrie en janvier 1990, âgée de 13 mois, pour hyperthermie et aphtose buccale.

Antécédents : Aucun

Histoire de la maladie :

Depuis 24 heures, hyperthermie et dysphagie

Examen clinique :

Lésions aphteuses sur la langue, les gencives, la face endojugale.

Hypersialorrhée et hyperthermie

Le diagnostic est une stomatite herpétique

Examens complémentaires :

- Prélèvement endobuccal HSV1 + - HSV2 - ==> Herpes
Simplex Virus
type I

- Sérodiagnostic Herpés / ELISA IgG - IgM -

Evolution :

Favorable en 6 jours d'hospitalisation.

Traitement :

Local :

Général : ZOVIRAX - ASPIRINE

CAS N° 9

Il s'agit de l'enfant **BR... Marine**, née le 3 juillet 1988

Motif de l'hospitalisation :

Hospitalisée dans le service de Pédiatrie II en juillet 1990, âgée de 24 mois.

Adressée pour apparition de plusieurs vésicules sur les lèvres et racines du nez et hyperthermie à 40°, par son médecin traitant.

Antécédents :

Eczéma sévère avec IgE totales normales mais baisse importante des IgA et des IgG.

Histoire de la maladie :

Apparition rapide de vésicules au niveau des lèvres et des ailes du nez.

Lésions très extensives en 24 heures, se généralisant avec syndrome fébrile à 40°.

Examen clinique :

Hospitalisée le 04 juillet 90.

Herpès péribuccal avec surinfection le long des ailes du nez.

Plusieurs lésions d'eczéma : poignets, coudes, chevilles, pas d'adénopathies.

==> herpès sur éczéma surinfecté ou syndrome de Kaposi Juliusberg.

Examens complémentaires :

- Prélèvement endobuccal : HSV1 + HSV2 -

- Sérologie anticorps anti HSV1 et 2 négative par technique ELISA

- Consultation ophtalmologique : Oeil droit = RAS - Oeil gauche = cornée fluo + à type de kératite ponctuelle superficielle, très limitée dans le secteur inférieur, n'évoquant pas d'atteinte herpétique a priori.
- Electro-encéphalogramme normal
- IgE totales : 39 unités/litre
- IgE spécifiques : négatives
- IgA : 0,09 g/l (limite inférieure de la normale)
- IgG : 4,63 g/l
- Basse
- IgG1 = 6,7 mg/ml
- IgG2 = 0,30 mg/ml
- IgG3 = 0,13 mg/ml
- IgG4 = 0,04 mg/ml
- IgM normal

Evolution :

Evolution favorable des lésions cutanées et de l'hyperthermie en 8 jours d'hospitalisation sous antibiothérapie et antiviraux.

Traitement : ZOVIRAX - ORACEFAL - soins locaux, Collyre NETROMYCINE

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

	Cas n° 1	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 4
Age	29 mois (F)	17 mois (M)	4 ans et 7 mois (F)	3 ans (M)
Durée hospital.	2 jours	1 jour	7 jours	2 jours
Temp. à l'entrée	40°	38°	39°5	40°
Poids	12 kg 200	10 kg	15 kg 500	16 kg 200
Signes cliniques	Stomatite vésiculopapuleuse. Adénopathies = 0. Dysphagie	Rhinopharyngite Bronchite. Vésicules labiales et fosses nasales. Rash érythémato-maculeux. Adénopathies = 0	Eruption buccale importante. Hypersialorrhée. Adénopathies cervicales. Dysphagie	Gorge rouge avec points blancs Dysphagie. Hypersialorrhée. Adénopathies = 0
Examens biologiques et compl.	Aucun	Aucun	NFS = 14900 leuco VS = 32/58 Prélèvement buccal = HSV1 + Séro IgG - Elisa IgM -	NFS = 8200 leuco MNI test -
Traitement local et alimentation	Bains de bouche bicarbonatés 6 x j Repas normal froid mixé	Givalex Gel de Xylocaïne	Soins locaux : 6,7 g/j (125 cc bicarb. 14°/°° + ½ f. Fungizone + 1 cc à s de Givalex) Alimentation progres.	Bains de bouche bicarbonatés 6 x j
Traitement gén.	Aspirine 250 mgx3/j	Rivotril - Zovirax 3/j	Zovirax IVL/1h. 160 mg x 4 Relais par 4 cp/j 115 g 5 %/j Paracétamol 150 mg x 4/j Fungizone ½ ccx3/j	Aspirine 250 mg x 3/j Paracétamol 150 mg x 2/j Valium 1 cc x 3/j
Diagnostic	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique Angine - Rhinopharyngite	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS (suite)

Noms	Cas n° 5	Cas n° 6	Cas n° 7	Cas n° 8	Cas n° 9
Age	3 ans (M)	3 ans et 4 mois (M)	20 mois (M)	13 mois (F)	24 mois (F)
Durée hospital.	3 jours	5 jours	10 jours	6 jours	8 jours
Temp. à l'entrée	40°	39°5	39°	39°	38°5
Poids	15 kg 400	16 kg 600	15 kg 200	10 kg 120	9 kg 800
Signes cliniques	Aptose buccale Dysphagie - Sialorrhée Adénopathies = 0	Aptose buccale Dysphagie - Hyper- sialorrhée - Adéno- pathies = 0 Eruption morbilifor- me. Mains et pieds	Lésions vésiculeuses au niveau de la bou- che. Dysphagie Adénopathies souve- raignes et cervicales	Lésions érythéma- teuses langue et gencives. Hypersia- lorrhée. Dysphagie Adénopathies = 0	Vésicules lèvres et ailes du nez Eczéma. Adéno- pathies = 0
Examens biolo- giques et compl.	NFS = 23000 leuco VS = 20/36 Prélèvement buccal = HSV1 + Séro herpès IgG - Elisa herpès IgM -	Aucun	Aucun	Prélèvement endo- buccal : HSV1 + herpès sim- plex virus HSV2 - Séro herpès Elisa IgG - IgM -	Prélèvement endo- buccal : HSV1 + HSV2 - Séro herpès Elisa Cs ophtalmo : kératite oeil droit EEG normal
Traitement local et alimentation	Soins bouche 6 x /j (125 cc bicarb. 14°/°° + ½ f. Fungizone) Alimentation semi-li- quide	Soins bouche 6 x /j (125 cc bicarb. 14°/°° + ½ f. Fungizone + 1 c à d Givalex) Alimentation progr.	Soins bouche 6 x/j (125 cc bicarb. 14°/°° + ½ f. Fungizone) Alimentation progr.	Soins bouche 6x/j (125 cc bicarb. 14°/°° + 1 c à s Givalex) Alimentation progr.	Bains de bouche 6 x/j (125 cc bicarb. 14°/°° + ½ f. Fungizone)
Traitement gén.	Zovirax IVL/1h 250 mg x 3 puis relais par 3 cp/j - 1.5 l G 5%/j Paracétamol 150 mg x 2/j Aspégic IVD 250 mg x 3/j	Zovirax ½ cp x 2/j Aspirine 250 mg x 4/j	Zovirax IVL/1h 200 mg x 3 puis relais par 3 cp/j 1.5 l G 5%/j Paracétamol 150 mg/j Aspégic 250 mgx3/j	Zovirax 3 cp/j Aspirine 250 mg x 3/j Valium 1 c à c x 3/j	Zovirax IVL 100 mgx3/j puis relais par 2½cp/j Paracétamol 100x3 Aspirine 125mg/j Bristopen 350mgx3/j Netromycine 35mg x 2/j
Diagnostic	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique	Stomatite herpétique évoluant vers l'kaposi Juliusberg

CHAPITRE VI

DISCUSSION

VI - DISCUSSION

6.1 GENERALITES

La gingivostomatite herpétique est une manifestation commune de la primo-infection à virus herpes simplex de type I, mais elle est souvent méconnue.

C'est une maladie aigüe du nourrisson et du petit enfant, elle entraîne des douleurs buccales responsables de refus alimentaire, un malaise général, une hyperthermie ne cédant pas au traitement justifiant souvent une hospitalisation.

Dans ces 9 observations, le diagnostic exact est rarement fait avant l'hospitalisation (1 cas sur 9), le diagnostic est alors celui d'une infection pharyngée ou d'une candidose et beaucoup d'enfants reçoivent un traitement antifongique ou antibiotique.

6.2 EVOLUTION DE LA MALADIE

6.2.1 Avant hospitalisation

En moyenne, dans nos 9 observations, l'évolution de la gingivostomatite avant son hospitalisation est d'environ 3 à 4 jours : jours pendant lesquels l'enfant reçoit en majeure partie un traitement antibiotique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Mais devant l'absence de succès de la thérapeutique et ce refus alimentaire inquiétant, l'hospitalisation est nécessaire et souvent demandée par la famille.

6.2.2 Pendant l'hospitalisation

L'évolution a toujours été favorable sans complication sauf dans un cas (que nous décrirons plus loin).

La durée d'hospitalisation est très variable, elle va de 24 heures à 10 jours, ceci est du aux variations de la clinique de la gingivostomatite.

Plus la gingivostomatite est importante avec malaise général et plus la durée d'hospitalisation est longue.

L'alimentation est réintroduite progressivement, tout d'abord semi-liquide, puis normale en quelques jours.

Suivant les cas, l'emploi d'antiviraux tels que l'Aciclovir (ZOVIRAX) est indispensable, d'abord parentéral puis per os, permettant une amélioration plus rapide des manifestations cliniques.

6.3 CLINIQUE (Photographies n° 1 et 2)

6.3.1 Symptomatologie [10-17-35-37-38-69]

6.3.1.1 Phase de début

L'incubation dure 3 à 5 jours : fièvre avec altération de l'état général surviennent rapidement.

Toutes les observations présentent cette symptomatologie (dysphagie, hypersialorrhée, hyperthermie)

6.3.1.2 Phase d'état

Apparaissent les vésicules sur le palais, la langue, les gencives, les lèvres qui se rompent et laissent de petites ulcérations grisâtres saignant au contact.

L'hospitalisation est souvent nécessaire devant la persistance de la douleur, de la dysphagie et de l'hyperthermie.

Le tableau clinique peut être complété par des adénopathies sous-mentales, sous-maxillaires et cervicales quasi constantes dans la littérature.



Photographie n° 1

STOMATITE HERPETIQUE



Photographie n° 2

STOMATITE HERPETIQUE
ERUPTION MORBILIFORME

Mais retrouvées seulement dans deux de nos observations.

6.3.2 Sévérité apparente

Ce sont les cas où il y a présence de lésions vésiculeuses buccales importantes, avec hypersialorrhée et dont l'hyperthermie est aux alentours de 40°C.

La durée d'hospitalisation est alors plus longue.

La nécessité d'un antiviral est prouvée et permet une régression plus rapide des symptômes. Alors que l'évolution spontanée serait d'environ 15 jours, ici la durée ne dépasse pas 10 jours. [3-20-84].

6.3.3 Complications

6.3.3.1 Syndrome de Kaposi - Juliusberg

[Cf. photographies n° 3-4-5-6]

Affecte principalement l'enfant de 2 ans.

Il s'agit, le plus souvent, d'une primo-infection cutanée à HSV1 [33] qui, en raison des conditions dermatologiques locales et, vraisemblablement de certains facteurs immunologiques encore mal définis, revêt une extension et une gravité inhabituelles.

L'atteinte cutanée est impressionnante. Les lésions débordent souvent l'eczéma antérieur et peuvent devenir nécrotiques ou hémorragiques, voire constituées de vastes ulcérations.

La surinfection bactérienne est à craindre et le tableau peut se rapprocher des formes généralisées de l'herpès, l'évolution était souvent fatale autrefois, maintenant souvent atténuée grâce à l'Aciclovir, parfois au prix de cicatrices varioliformes [54].



Photographie n° 3

KAPOSI-JULIUSBERG

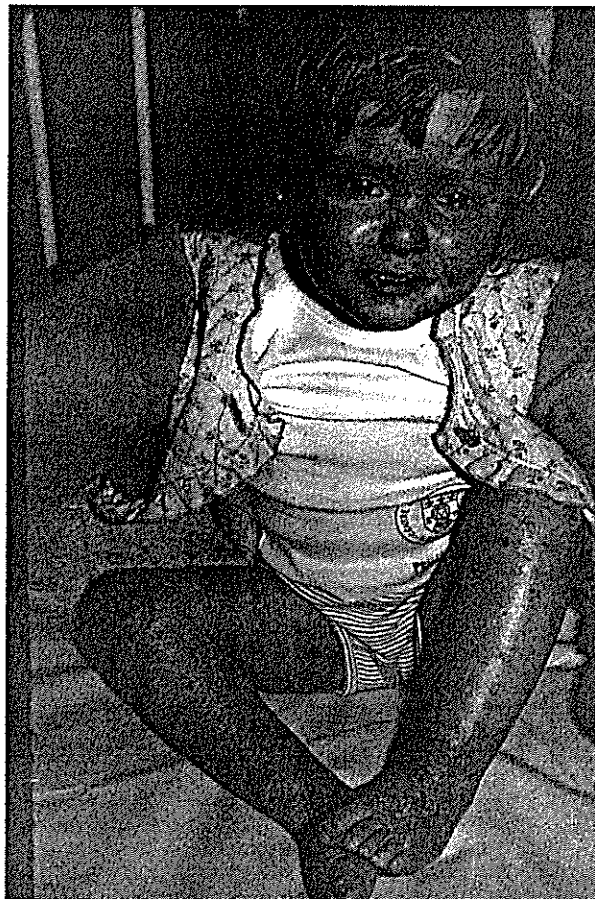
J1



Photographie n° 4

KAPOSI-JULIUSBERG

J1



Photographie n° 5

KAPOSI-JULIUSBERG

J10



Photographie n° 6

KAPOSI-JULIUSBERG

J10

Sur nos neuf observations un seul cas de Kaposi-Juliusberg a été rapporté, dont l'évolution fut tout à fait favorable avec l'Aciclovir.

Dans une étude de 50 enfants (TAIED A. et Coll., 1987) [79] la complication la plus fréquente et la plus sévère fut le syndrome de Kaposi-Juliusberg (10 %), l'évolution et les séquelles ne sont malheureusement pas connues [24].

Une autre étude sur 29 infections primaires (AYMARD M. et LANGLOIS M.) [4], 7 cas d'éruption varicelliforme de Kaposi-Juliusberg, sur des enfants présentant un eczéma ou une dermatite atopique, l'évolution devient dévère si survient une surinfection bactérienne.

Au Laboratoire National de la Santé à PARIS (1983), sur 6 mois, 338 infections herpétiques buccales et seulement 3 syndromes de Kaposi-Juliusberg.

Ce qui montre que le syndrome de Kaposi-Juliusberg, bien qu'étant la plus fréquente complication de la gingivostomatite herpétique, sa fréquence elle-même n'est pas élevée et son évolution est devenue plus favorable sous traitement par Aciclovir.

6.3.3.2 Primo-infection sévère (47-54)

La gingivostomatite fébrile s'accompagne d'une profusion de vésicules autour des orifices du visage et à distance, la guérison se fait généralement sans séquelle.

Dans l'étude de AYMARD M. et LANGLOIS M. [4] il a été retrouvé un seul cas de stomatite sévère accompagnée d'un syndrome méningé.

D'autre part, dans l'expérience d'un service de dermatologie pédiatrique [79], 15 cas sur 50 ont une primo-infection sévère. Mais ceci s'explique du fait qu'il y avait un nombre très important d'enfants porteurs de dermatite atopique. C'est chez ces enfants que les traitements antiviraux

administrés par voie intraveineuse et, plus récemment, par voie orale (Aciclovir) présentent un net intérêt.

Enfin il est à noter que les primo-infections sévères s'observent surtout dans les pays en voie de développement comme l'Afrique (6).

L'incidence des primo-infections herpétiques sévères semble être beaucoup plus grande chez des enfants appartenant aux classes sociales inférieures (40), cependant il semble exister un biais à cette constatation qui serait due à la nature du matériel utilisé dans les institutions publiques (les classes sociales supérieures étant suivies en clientèle privée (79).

6.3.3.3 Autres

On ne peut passer sous silence, bien que sortant un peu du cadre de notre travail, les aspects beaucoup plus graves de la primo-infection herpétique.

—> l'herpès oculaire : les lésions de primo-infection, presque toujours unilatérales et superficielles, ont en règle générale, une évolution rapidement favorable. La gravité tient à la répétition des ulcérations cornéennes au fil des récurrences de la maladie.

—> l'encéphalite herpétique du jeune enfant et de l'adolescent, complication exceptionnelle mais gravissime de l'infection herpétique. Le virus après avoir franchi la barrière épidermique infecterait le système nerveux central par voie veineuse centripète.

6.4 MODALITES DIAGNOSTIQUES [Cf. tableau n° 3]

6.4.1 Prélèvements buccal

Consiste à mettre en évidence le virus ou ses antigènes dans les cellules du prélèvement effectué au niveau des lésions (46). La technique

est simple et le résultat est rapidement obtenu (24 heures) et théoriquement fiable. Tous les enfants hospitalisés pour suspicion de gingivostomatite herpétique devraient donc bénéficier de ce prélèvement.

Sur les 9 observations seulement 4 ont eu un prélèvement sur les vésicules, mais il n'était pas disponible pour tous (possibilité de réalisation la nuit ? intérêt après le début du traitement par Aciclovir ?).

6.4.2 Sérologie

L'absence d'anticorps dans les sérums prélevés précocément prouve que le sujet est réceptif aux virus herpes simplex.

Les méthodes sensibles actuellement utilisées sont : l'immunofluorescence indirecte (44) et une méthode immunoplasmatique (ELISA) (36).

La preuve de l'infection primaire est apportée par la séroconversion, les anticorps apparaissent dans les sérums prélevés (selon l'âge de l'enfant). 7 jours à quelques semaines après le début de la clinique de la maladie.

Donc comme dans notre étude, on peut ne pas observer de séroconversion et le virus est absent des prélèvements pathologiques.

Prélèvements	Destination	Test	Interprétation	Valeur		Remarques
				Rapidité	Spécificité	
FROTIS ou GRATTAGE - bouche - pharynx - lésion cutanée ou muqueuse	étalonnage / lames fixation alcool - acétone (se conserver quelques jours)	COLORATION (Papanicolaou Giemsa...) IF directe - indirecte (ser. polyclonaux) (AC monoclo- naux)	inclusions intra nucléaires = v. groupe Herpès HSV1 ou HSV2	quelques heures	0 + + +	± + qualité - quantité des cellules stade replication virus
PONCTIONS - vésicules - cutanées	Transport immédiat + 4 °C	CULTURE / CELLULES Identification IF AC monoclonaux	Taux de survivants en présence d'antiviraux	M.E.	1 heure si M.E. sur place	± Coût technicité
LARMES	Id°	M.E.	v. groupe Herpès	0	±	Coût technicité
BIOPSIES-NECROPSIES	Frotis / lames Transport immédiat 4 °C (milieu culture + AB)	COLORATION - IF CULTURE / CELLULES	RECHERCHE ANTICORPS éventuellement culture	0	±	Coût technicité
LCR (cellules très rares)	Transport 4 °C	RECHERCHE ANTICORPS éventuellement culture	RECHERCHE ANTICORPS éventuellement culture	0	±	Coût technicité

TABLEAU N° 3

DIAGNOSTIC DIRECT DES INFECTIONS A VIRUS HERPES SIMPLEX

6.5 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

6.5.1 Les gingivostomatites vésiculeuses d'origine virale

6.5.1.1 Les stomatites dues au Coxsackie A

- HERPANGINE (28)

C'est une affection pharyngée qui survient chez l'enfant âgé de moins de 4 ans, se traduisant d'un point de vue clinique par un tableau infectieux avec des signes locaux plus discrets, les vésicules étant moins nombreuses et plus localisées sans adénopathies satellites.

- Syndrome MAIN-PIED-BOUCHE

Le tableau clinique est plus sévère au niveau buccal que la gingivostomatite herpétique de primo-infection ; les vésicules devenant ulcératives, il existe en plus une éruption cutanée des mains et des pieds. Toutefois, l'évolution reste bénigne.

6.5.1.2 La varicelle

La primo-infection survenant chez l'enfant, se traduit par des vésicules siégeant dans la cavité buccale bien que volumineuses, elles sont non douloureuses, c'est l'érythème, l'exanthème apparaît dans les jours suivants.

6.5.2 Les aphtes

6.5.2.1 Aphotose simple

Symptomatologie plus douloureuse, les vésicules sont peu nombreuses mais plus profondes avec un fond jaune beurre frais de l'ulcération.

6.5.2.2 Stomatite aphteuse

Le diagnostic différentiel est très difficile, car il y a présence de nombreuses vésicules dans la cavité buccale, avec un tableau clinique d'infection et des adénopathies satellites.

6.5.3 Les gingivostomatites bulleuses

6.5.3.1 L'érythème polymorphe

Des lésions cutanées sont associées à l'atteinte vésiculeuse de la cavité buccale.

6.5.3.2 Le lichen plan bulleux

De siège buccal, presque toujours postérieur, de diagnostic plus aisé d'autant qu'il existe un réseau dendritique blanc en périphérie de la lésion érosive.

6.5.3.3 Le pemphigus [74]

Les principales caractéristiques différentielles sont :

- les gencives épargnées
- le cytodiagnostics de TZANCK : cellules acantholysées caractéristiques.
- le signe de NICHOLSKI.

6.5.4 Les candidoses buccales (Photographies 7 et 8)

Plus fréquemment appelées, muguet, fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant est un diagnostic différentiel de la gingivostomatite herpétique par sa clinique et sa localisation, mais à la différence de l'hyperlalorrhée de la stomatite herpétique, il existe ici une sécheresse buccale.

6.5.5 La gingivite ulcéro-nécrotique aiguë [14]

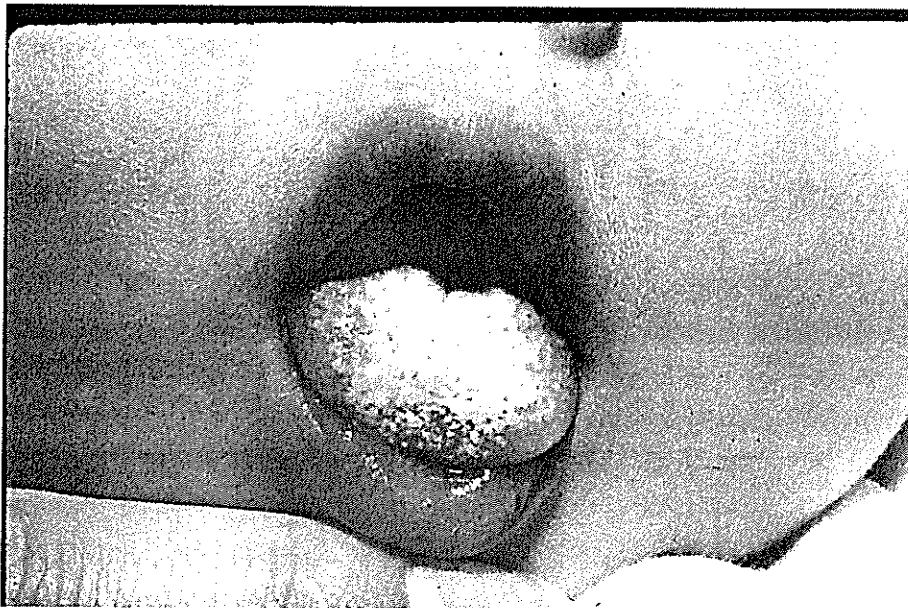
Affection rare chez l'enfant, caractérisée par :

- une atteinte nécrotique et des dépôts pseudomembraneux sur les languettes gingivales amputées



Photographie n° 7

MUGUET



Photographie n° 8

MUGUET

- une atteinte de la gencive marginale
- une légère augmentation de la température

6.5.6 Récurrence herpétique

La différence clinique est difficile, c'est l'herpès oro-labial qui peut survenir aussi bien chez un enfant que chez un adulte.

Le diagnostic différentiel est obtenu par le dosage des taux des anticorps, restant pratiquement inchangés alors qu'ils montent significativement dans la primo-infection.

6.6 TRAITEMENT

6.6.1 Soins locaux

Indispensables, permettant d'atténuer la douleur, largement utilisés dans le service de Pédiatrie sous forme d'un mélange (125 cc bicarbonaté plus 1/2 flacon de Fungizone plus 1 cuillère à soupe de Givalex) à raison de six fois par jour.

D'autres auteurs comme LONGSON et KLAPPER (49), en 1983, ont préconisé des bains de bouche antiseptiques à base de bicarbonate de soude à 1,5°/°°, d'autres, comme BASTIN et Coll. (7), en 1960 des applications locales d'ammonium quaternaire.

6.6.2 Antipyrétiques

La plupart du temps c'est l'Aspirine ou le Paracétamol qui sont utilisés.

Leurs prescriptions permet d'entraîner une apyrexie en 48 heures, d'où une reprise rapide de l'alimentation.

Les doses d'Aspirine : 50 mg/kg/jour

Les doses de Paracétamol : 50 mg/kg/jour.

6.6.3 Les antiviraux

De nombreux antiviraux ont été expérimentés dans l'herpès. Nous ne nous intéresserons qu'à l'Aciclovir qui est le seul antiviral utilisable par voie orale et paraît donc le plus adapté pour une pathologie somme toute bénigne.

Sur le plan pharmacologique, lorsqu'il est utilisé par voie veineuse, l'Aciclovir diffuse bien dans tous les tissus y compris le liquide céphalo-rachidien et le liquide des vésicules herpétiques. Son efficacité est bien démontrée.

Dans l'herpès génital primaire (9), l'évolution virale a disparu en moyenne en deux à quatre jours sous Aciclovir alors qu'elle est de trois semaines environ sans traitement.

C'est le traitement spécifique du virus herpétique, car il inhibe la replication de l'ADN du virus sans altérer les fonctions des cellules non infectées (23-84).

L'utilisation de l'Aciclovir par voie veineuse dans les gingivostomatites herpétiques sévères gênant ou interdisant l'alimentation ou dans les syndromes de Kaposi-Juliusberg est donc tout à fait indiqué à raison de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours (3-25-30-61-62-68). Nous ne connaissons pas d'étude affirmant formellement l'efficacité de l'Aciclovir dans ces deux indications mais l'expérience (que nous décrirons plus loin) clinique de nombreux services de dermatologie pédiatrique et celle du service de pédiatrie II (portant sur des herpès graves mais aussi sur des Kaposi-Juliusberg au décours de la varicelle) confirment que l'évolution est beaucoup plus rapidement favorable sous Aciclovir intra-veineux.

Une étude de l'Aciclovir a été faite par **DUCOULOMBIER** et **Coll.** en 1988 (20) versus placebo qui prouve l'efficacité de l'Aciclovir sur

les gingivostomatites herpétiques tant sur le plan de la douleur, que sur l'hyper-sialorrhée permettant de diminuer la durée d'hospitalisation.

Les patients ont reçu soit de l'Aciclovir à la posologie de 5 comprimés de 200 mg/jour, soit du placebo à la même dose.

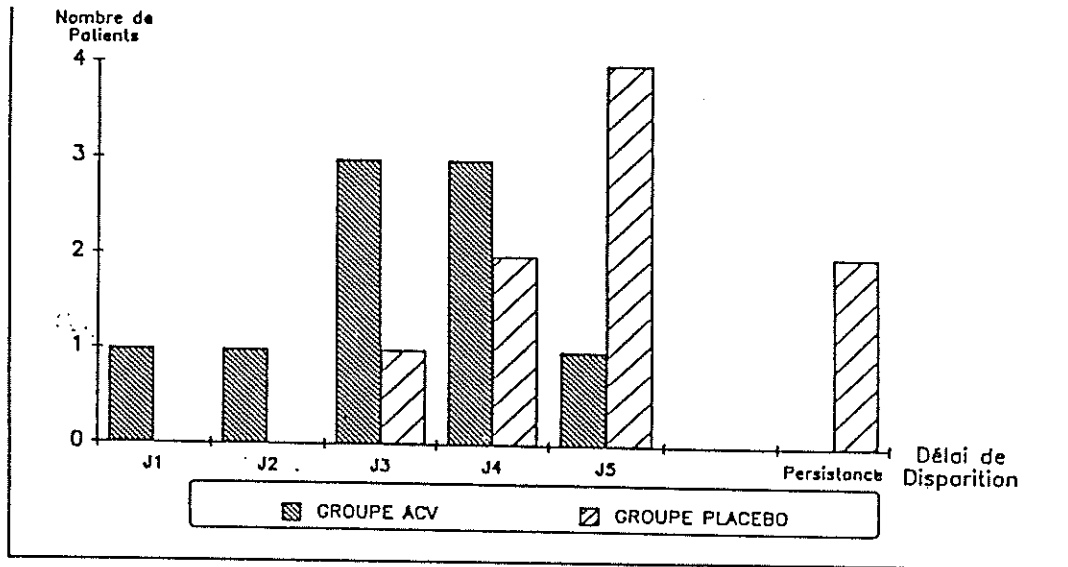


Fig. 1. — Délai de disparition de la douleur.

Fig. 1. — Time to resolution of pain.

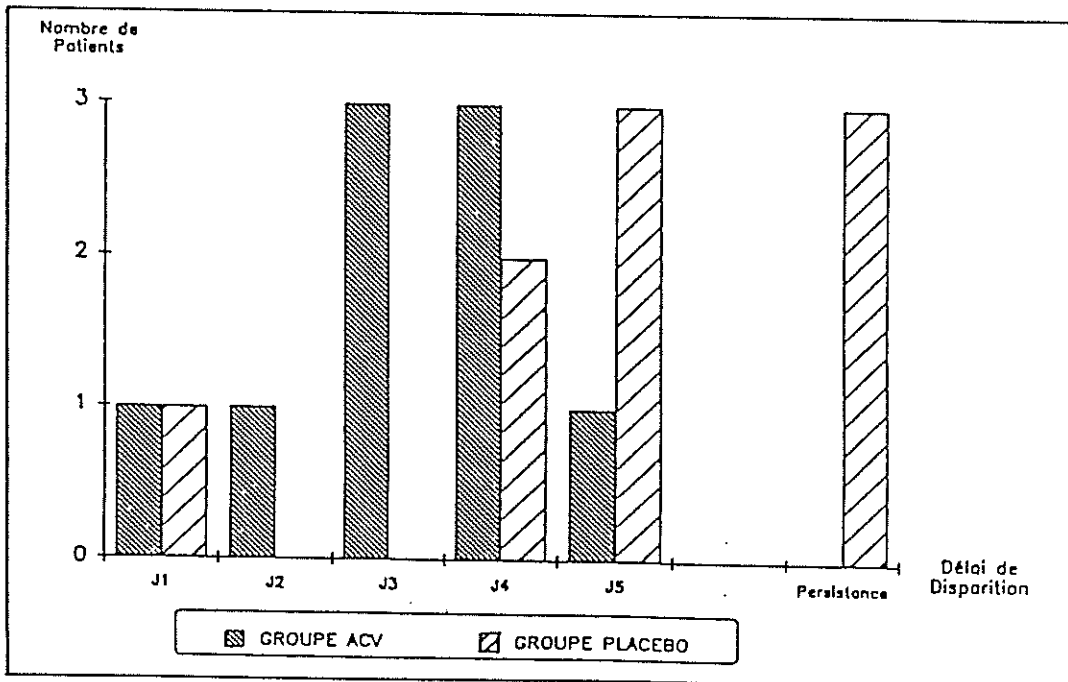


Fig. 2. — Délai de disparition de l'hyper-sialorrhée.

Fig. 2. — Time to resolution of hypersialorrhoea.

Une autre étude faite par WEIGAND K.H. et MULLER R. (84) sur trente enfants, prouve l'efficacité de l'Aciclovir oral dans le traitement de la gingivostomatite herpétique.

Effectivement le traitement de ces enfants par l'Aciclovir per os (3 comprimés à 200 mg/jour pendant 2 jours) qu'ils préconisent de faire fondre sur la langue, ont permis dans les gingivostomatites sévères une amélioration rapide des symptômes cliniques et surtout la reprise de l'alimentation dans les 48 heures qui ont suivies (18 cas sur 30) (22-26-34).

L'Aciclovir est donc l'antiviral de choix du traitement de la gingivostomatite herpétique. Cet antiviral de la seconde génération était d'abord utilisé pour l'herpès génital primaire, pour la kératite herpétique ainsi que chez les immunodéprimés atteints d'herpès et d'encéphalite herpétique. Il n'existe pas de véritable indication sur la durée du traitement, le rapport coût-efficacité et l'éventuelle toxicité à long terme. Peu d'effets secondaires ont été rapportés pour l'Aciclovir. Une insuffisance rénale transitoire peut se produire à l'injection intraveineuse rapide ; en général, elle est évitée par une injection lente, l'ajustement des doses et une bonne hydratation.

Un grand problème est la mauvaise absorption de l'Aciclovir per os, dont le taux sanguin est, par conséquent, très bas (résorbé qu'à 20 %), donc la posologie per os sera d'environ 50 mg/kilos, ce qui correspond à une posologie de 1 comprimé quatre fois par jour environ.

Selon les auteurs (84) l'action locale de l'Aciclovir serait plus efficace que l'effet systémique du produit. C'est pourquoi ils conseillent aux parents de faire fondre les comprimés sur la langue ou, si l'enfant est trop petit, de lui laisser lécher le comprimé pendant 25 minutes.

Des résistances virales peuvent se développer, d'ailleurs décrites dans différentes publications (16-18-27) ; c'est pourquoi, les auteurs préconisent l'utilisation de l'Aciclovir dans les indications spécifiques, soit des cas sévères de gingivostomatites herpétiques et en courte durée (48 heures), tout en espérant cependant que cette courte durée ne permette pas de développer de résistance.

En conclusion sur l'efficacité de l'Aciclovir, faut-il donc l'utiliser per os en pratique de ville dans toutes les gingivostomatites herpétiques ? et si oui, à quelle posologie ?

Enfin, reste le problème économique. Est-il logique de traiter par un médicament coûteux une maladie somme toute bénigne et d'évolution spontanément favorable ?

Le premier élément de réponse reste sur le plan économique : si un traitement plus systématique des primo-infections herpétiques par l'Aciclovir évite régulièrement 5 ou 6 jours d'hospitalisation. Le coût de ce traitement sera à peu près équilibré par le gain sur les hospitalisations.

Le deuxième élément de réponse se situe sur le plan épidémiologique, on peut espérer qu'un traitement plus efficace des primo-infections herpétiques diminuera le temps de contagiosité et donc la diffusion du virus.

CHAPITRE VII

CONCLUSION

L'infection à Herpes Simplex Virus est ubiquitaire, de répartition mondiale.

La primo-infection à herpès virus de type I survient habituellement entre un an et quatre ans, c'est-à-dire dès le plus jeune âge, sous des formes d'intensité et de gravité variables : de l'absence totale de symptômes (gingivostomatite herpétique asymptomatique) à la pustulose varioliforme de Kaposi (plus fréquemment appelée syndrome de Kaposi-Juliusberg) et évidemment, en passant par la gingivostomatite herpétique. Par la suite, le virus reste latent et, sous l'action de certains facteurs déclenchants (émotion, soleil, fièvre, menstruations), est réactivé, donnant lieu au classique herpès labial récidivant. Chez les individus immunodéprimés, l'éruption peut être chronique ou généralisée et revêt, généralement, un caractère beaucoup plus grave.

Le traitement reste assez décevant mais l'Aciclovir permet de faire face aux situations les plus graves, sans toutefois prévenir les récurrences.

Les perspectives d'avenir sont surtout basées sur une chimiothérapie antivirale, quand à la question d'un vaccin, elle reste toujours posée, et si cela est possible il faudra alors vacciner avant la primo-infection.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADAM E.

Herpes Simplex Virus infections. In human herpes virus infections : clinical aspects
Ed. R. Glaser et T. GOTLIEB, STE MATSKY, Marcel DEKKER IRIC, N.Y.
1982, 1 : 1-28

2 - ARMSTRONG J.A.

The effect of interferon in herpes simplex infection in man
Tex. Rep. Biol.Med., 1981-1982, 41 : 571-574

3 - ARVIN A.M.

Oral therapy with Aciclovir in infants and children
Pediatr. Infect. Dis., 1987, 6, 1 : 56-58

4 - AYMARD M., LANGLOIS M.

Les infections à virus herpes simplex (H.S.) de l'enfant.
Lyon Méd., 1983, 250, 13 : 41-48

5 - BAKER D.A., AMSTEY M.S.

Herpes Simplex Virus : biology, epidemiology and clinical infection
Semin. perinatal, 1983, 7 : 1-8

6 - BASSET A., ARMENGAUD M.

Herpès de primo-infection en milieu tropical.
Congressus internationalis Dermatologiae (München 1967), New-York,
Springer-Verlag, 1968 : 316-321

7 - BASTIN R., VERLIAC F., TOURNIER P., LAUFER J., COL C.

Gingivostomatite herpétique (apparition simultanée de 3 cas dans une fratrie).
Arch. Fr. Pediatr., 1960, 17 : 1226-1230

8 - BEHR J.T., DALUGA D.J., LIGHT T.R. et Al.

Herpetic infections in the fingers of infants.
J. Bone Joint. Surg., 1987, 69 : 137-139

9 - BLANCHIER H.

L'herpes chez la femme enceinte et le nouveau-né : 2/épidémiologie de l'herpès
J. Gynécol. Obst. Biol. Reprod., 1987, [16 supp.] : 4-10

10 - BONNICI J.F., BABIN M., FLEURY H., Du PASQUIER P.

Recherche des anticorps de longue durée contre les herpès viridae dans une population africaine : comparaison avec une population européenne.
Bull. Soc. Path. Exot. (Inst. Pasteur) 1985, 78, 157-163

11 - BUDDINGH G., SCHRUM D.I., LANIER J.C. et GUIDRY D.J.

History of herpes simplex infection
Pediatr., 1953, 11 : 595

12 - BURNET F.M. and WILLIAM S.W.

Herpes Simplex : New point of view
M.J. Australia, 1939, 1, 637

13 - CABAU N., COIGNARD S., LABADIE M.D., COULON M., DUROS C. BOUE A.

Séro-épidémiologie des infections par herpès virus hominis et le cytomégalovirus au cours des 4 premières années de la vie
Arch. Fr. Pediatr., 1980, 87 : 1-4

14 - CARRANZA F.A.

Glickman's clinical periodontology : sixth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1984

15 - CESARIO T.C. et Al.

Six years experience with herpes simplex virus in a children's time
Am. J. Epidem., 1969, 90 : 416-422

**16 - CRUMPACKER C.S., SCHNIPPER L.E., MARLOW S.I.,
KOWALSKY P.N., HERSHEY B.J. and LEVIN M.J.**

Resistance to antiviral drugs of herpes simplex virus isolated from a
patient treated with Acyclovir
N. Engl. J. Med., 1982, 306 : 343-346

17 - DEGOS

Dermatologie, 2 vol., Paris, 1981, Flammarion éd.

18 - DEKKER C.

U Mitarb : virus resistance in clinical practica
J. Antimicrob. chemiother., 1983, 137

19 - DODD K., JOHNSTON L.M., BUDDINGH G.J.

Herpetic stomatitis
J. pediatr., 1938, 12, 95-102

**20 - DUCOULOMBIER H., COUSIN J., DEWILDE A., LANCRENON S.,
RENAUDIE M., STERU D., WATTRE P.**

La stomatogingivite herpétique de l'enfant : Essai contrôlé Aciclovir
versus placebo
Ann. Pediatr. (Paris), 1988, 35, n° 3, 212-216

21 - DUNKLE L.M., SCHMIDT R.R., O'CONNOR D.M.

Neonatal herpes simplex infection possibly acquired via maternal breast
milk
Pediatr., 1979, 63 : 250-251

22 - EGGERS H.J.

Antivirale chemotherapie
Machr. Kinderheilk, 1986, 134-122

23 - ELION G.B.

The biochemistry and mechanism of action of Acyclovir
J. Antimicrob. chemoth. 1983, 12 (supp. 3) : 9-17

24 - FERNON M.J., GUILLET G., MALEVILLE J.

Pustulose de Kaposi-Juliusberg et eczéma atopique. Mise au point clinique
et immunopathologique. A propos de trois observations récentes.
Sem. Hôp., Paris, 1981, 57 : 347-52

25 - FIDDIAN A.P., BRIGDEN D., YEO J.M., HICKMOTI E.A.

Acyclovir : an update of the clinical applications of this antiherpes agent
Antiviral Res., 1984, 4 : 99-117

26 - FIDDIAN A.P.

U. Mitarb : Successful treatment of herpes labiotis with topical Acyclovir
Br. Med. J., 1983, 286 : 1699

27 - FIELD H.J.

A perspective on resistance to Acyclovir in herpes simplex virus
J. Antimicrob. Chemother., 1983, 129

28 - FROTTIER J., LAUFER J.

Les stomatites virales
Rev. Prat., 1978, 28 : 1580-1589

29 - GYSELINK R., COLES D., ASH R.J., FRITZ M.E.

Salivary neutralizing activity against herpes simplex virus type 1
J. Infect. Dis., 1978, 137 : 583-586

30 - HANN J.M., PRENTICE H. G., BLACKLOCK H.A. et Al.

Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immuno-
compromised patients : randomised double blind trial
Br. med., 1983, 287 : 384-388

31 - HOLZEL, FELDMAN

Herpes simplex : a study of complement fixing antibodies at different ages.
Acta Pediatr., 1953, 42 : 206-214

32 - HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H.

"Virologie" Flammarion med. sciences, Paris, 1985

33 - INGRAND D., BRIQUET I., BABINET J.M. et Al.

Eczema herpeticum of the child
Clin. pediatr., 1985, 24 : 660-663

34 - JABLONSKI K.

Aciclovir - Creme bei Reburricren den Herpes Simplex - Infektionen
Therapiewoche, 1985, 35, 5891

35 - JARRAT M.

Herpes Simplex : Pathophysiology and treatment
International Congress of Pediatric
Dermatology, Chicago, [111] August, 23-26

36 - JORDAN J., RYTEL M.W.

Detection of herpes simplex virus (HSV) type 1 IgG and IgM antibodies
by enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA)
A.J.C.P., 1981, 76 : 467-471

37 - JUEL-JENSEN B.E., MACCALUM F.O.

Herpes simplex varicella and zoster. Clinical manifestations and treatment
London, 1972, William Heinemann Medical Books LTD ed.

38 - JURETIC M.

Natural history of herpetic infection.
Helv. Pediatr. Acta, 1966, 21 : 356-368

39 - KIBRICK S.

Herpes Simplex Virus in breast milk (letter).
Pediatrics, 1979, 64 : 390

40 - KIPPS A., BECKER W., WAINWRIGHT J., Mc KENZIE D.

Fatal disseminated primary herpes virus infection in children : epidemiology based on 93 non neonatal cases
S. Afr. Med. J., 1967, 43 : 647-651

**41 - KLEIMAN M.B., SCHREINER R.L., EITZEN H., LEHONS A.J.,
JANSEN R.M.**

Oral herpes virus infection in nursery personal : infection control policy
Pediatrics, 1982, 70 : 609-612

42 - KLEIN R.J., DESTEFANO E.

Dissemination of herpes simplex virus in ganglion after food pad inoculation in neurom ectomized and non-neuromectomized mice
Arch. Virol., 1983, 77 : 237-238

43 - KLEIN R.J., DESTEFANO E., BRADY E., FRIEDMAN-KELN A.C.

Experimental skin infection with an acyclovir resistant herpes simplex virus mutant : response to antiviral treatment and protection against reinfection.
Arch. Virol., 1980, 65 : 237-246

44 - LANGLOIS M., GENNEVUIS D., AYMARD M.

Evolution des IgM au cours des infections herpétiques
Develop. Biol. Standard, 1982, 52 : 173-186

45 - LARSEN H.S., RUSSEL R.G., ROUSE B.T.

Recovery from lethal simplex virus type 1 infection is mediated by cytotoxic T lymphocytes
Infect. immun, 1983, 41 : 197-204

46 - LENNETTE E.H., SCHMIDT N.J.

Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections.
A.P.H.A. Inc., N.Y., 1979, 5th Ed. 325-360

47 - LEYDEN J.J., BAKER D.A.

Localized herpes simplex infections in atopic dermatitis
Arch. Dermatol., 1979, 115 : 311-312

48 - LIGHT I.J.

Post natal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant
a review of the literature
Pediatrics 1979, 63 : 480-482

49 - LONGSON M., KLAPPER P.E.

Herpes simplex
Encycl. méd. chir., Paris, Therapeutique 2505 Oc¹⁰, 4-1983

50 - Mac LENNAN J.L., DARDUY G.

Herpes simplex virus latency : the cellular location of virus in the dorsal
root ganglion and the fate of the infected cell following virus activation
J. Gen., Virol., 1980, 51 : 223-243

51 - MAEYER-GUIGNARD D.E. J.

L'interféron et ses inducteurs
Rev. Prat., 1979, 29 : 2929-2933

52 - MANZELLA J.P., Mac CONVILLE J.H., VALENTI W. et Al.

An outbreak of herpes simplex virus type 1 gingivostomatitis in a dental
hygiene practice
Jama 1984, 252 : 2019-2022

53 - MEL'NICHENKO E.M. et Al.

Local immunity indices of children with manifestations of primary and recurrent herpetic infection with oral cavity
Stomatologiya (Mosk) 1983, 62 : 19-21

54 - MEROT Y., SAURAT J.M.

Stomatite herpétique et herpès récidivant
Rev. Prat., 1983, 33, 55 : 3013-3018

55 - MOLLER-LARSEN A., HAAHR S., BLACK F.T.

Cellular and humoral immune responses to herpes simplex virus during and after primary gingivostomatitis
Infect-Immun 1978, 22 : 445-457

56 - MORGAN C., ROSE H.M., MEDNIS B.

Electron microscopy of herpes simplex virus. I entry.
J. Virol., 1968, 2 : 507-516

57 - NAHMIAS A.J., CAMPBELL D.E.

Infections caused by herpes simplex viruses
Dans "Infections Diseases" 3ème Ed., 1983, Ed. Haptrich P.D., Harper et Row, Philadelphia

58 - NAHMIAS A.J., CHIANG W.T., BUONO I., DUFFREY A.

Typing of herpes virus hominis strain by a direct immunofluorescent technique
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, 132 : 386-390

59 - NAHMIAS A.J., ROIZMAN B.

Infection with herpes simplex viruses 1 and 2
N. Engl. J. Med., 1973, 284 : 667-674

60 - NAHMIAS A.J., STARR S.

In : Haeprich P. Infections diseases
Harper et Row ed. Hagerstown 2nd ed., 1977

61 - NICHOLSON K.G.

Antiviral therapy varicelta zoster virus infections, herpes labialis and mucocutaneous herpes and cytomegalovirus infections.
Lancet, 1984, 2 (8404), 677-682

62 - OFFERMANN G.

herpetic stomatitis and acyclovir therapy in cyclosporin A treated renal graft recipients
Scand. J. Urol. Nephrol., 1985, [supp. 92], 29-31

63 - QUINN P.T., LOFBERG J.V.

Maternal herpetic breast infection : another hazard of neonatal herpes simplex
Med. J. Aust, 1978, 21 : 441-442

64 - REEVES W.C., COREY L., ADAMS H.G. et Al.

Risk of recurrence after first episode of genital herpes : relation to HSV type and antibody response
N. Engl. J. Med., 1981, 305 : 315-319

65 - ROIZMAN B.

The structure and isomerization of herpes virus simplex genomes
Cell, 1979, 16 : 481-494

66 - ROIZMAN B.

The family herpesviridae : general description, taxonomy and classification, in ROIZMAN B.
The herpes virus 1, 1982, 1-23, Plenum Press

57 - SALAHUDDIN S.Z., ABLASHI D.V., MARKHAM P.D. et Al.

Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders.
Sciences, 1986, 234 : 596-600

68 - SARAL R., BURNS W.H., LASKIN O.L., SANTOS G.W. and LIETMAN P.S.

Acyclovir prophylaxis of herpes simplex virus infections.
N. Engl. J. Med., 1981, 305 : 63-67

69 - SAURAT J.H.

Les aspects cliniques de la primo-infection herpétique
Im : l'herpès 1973, Gemmes.

70 - SCULLY C.

Viruses and cancers : herpes viruses and tumors in the head and neck
Oral Surg., 1983, 56 : 285-292

71 - SHELDRIK P., BERTHELOT N.

Inverted repetitions in the chromosome of herpes simplex virus
Cold. Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1975, 39 : 667-678

72 - SHILLITOE E.J., GREENSPAN D., GREENSPAN J.S., HANSEN L.S., SILVERMAN J.R.

Neutralizing antibody to herpes simplex virus type 1 in patients with oral cancer
Cancer, 1982, 49 : 2315-2320

73 - SHILLITOE E.J., SILVERMAN J.R.

Oral cancer and herpes simplex virus. A review
Oral Surg., 1979, 48 : 216-224

74 - SILVERMAN J.R., BEUMER J.

Primary herpetic gingivostomatitis of adult onset
Oral Surg., 1973, 36 : 496-503

75 - SIMMONS A., NASH A.

Zosteur form squad of herpes simplex virus in a model of recrudescence
and its use to investigate the role of immun cells in preventing recur-
rent disease.
J. Virol., 1984, 52 : 816-821

76 - SINGER D.B.

Pathology of neonatal herpes simplex virus infection
Perspect. Pediatr. Pathol., 1981, 6 : 243-278

**77 - SULLIVAN-BOLYAI J.Z., FIFE K.H., JACOBS R.F., MILLER Z.
COREY L.**

Disseminated neonatal herpes simplex virus type 1 from a materny breast
lesion
Pediatrics 1983, 71 : 455-457

78 - TAIEB A., DU PASQUIER P., MALEVILLE J.

Primo-infection herpétique de l'enfant
Bull. Inf. G.E.R.H., 1986, 4 : 1-3

79 - TAIEB A., BODY S., ASTAR I., DU PASQUIER P., MALEVILLE J.

Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in chil-
dren
Acta Paediatr. Scand., 1987, 76 : 128-132

80 - VIRELIZIER J.L.

Le système interféron et ses anomalies
Arch. Fr. Pediatr., 1982, 39 : 535-538

81 - VIRELIZIER J.L.

Aspects immunologiques de l'infection à herpes simplex
Rev. Prat., 1983, 33 : 3003-3009

82 - WADSWORTH S., JACOB R.B., ROIZMAN B.

Anatomy of herpes simplex virus DNA II size, composition, and
arrangement of inverted terminal repetition
J. Virol., 1975, 15, 1487-1497

83 - WAGNER M.J., SUMMERS W.C.

Structure of the joint region and the termini of the DNA of herpes simplex
virus type I
J. Virol., 1978, 27, 374-387

84 - WEIGAND K.H., and MULLER R.

Treatment of gingivostomatitis herpetica with acyclovir tablets.
Paediatric prax., 1986/1987, 34 : 225-227

85 - YASUKAWA M., SHIROGUCHI T., KOBAYASHI Y.

HLA restricted T lymphocyte - mediated cytotoxicity against HSV infected
cells in humans
Infect., Immun, 1983, 40, 190-197

86 - YATES Y.J., SEALANDER, COLIN P., KERR

Herpes simplex of the nipple infant to mother transmission.
Am. Fam. Physician, 1989, 39 (3) : 111-113.

TABLE DES MATIERES

<u>CHAPITRE I : INTRODUCTION</u>	13
<u>CHAPITRE II : HISTORIQUE</u>	15
<u>CHAPITRE III : VIROLOGIE</u>	18
3. LE VIRUS	18
3.1 GENERALITES	18
3.2 MORPHOLOGIE ET STRUCTURE DU VIRION	18
3.2.1 Le nucléoïde	18
3.2.2 La capside	18
3.2.3 Le tégument	20
3.2.4 Le peplos	20
3.3 STRUCTURE CHIMIQUE	21
3.3.1 L'ADN	21
3.3.2 Les protéines	22
3.3.3 Autres constituants	22
3.4 PROPRIETES BIOLOGIQUES	23
3.5 LA MULTIPLICATION VIRALE	23
3.5.1 Le cycle de répllication	23
3.5.1.1 L'adsorption	25
3.5.1.2 La pénétration	25
3.5.1.3 Désenveloppement et décapsidation	26
3.5.1.4 La transcription du génome viral	26
3.5.1.5 La répllication de l'ADN viral	26
3.5.1.6 L'assemblage	29
3.6 LES DEUX TYPES D'HSV	29
3.6.1 Principales caractéristiques	31
3.6.2 Caractéristiques cliniques	32

3.7. POTENTIEL ONCOGENE	34
3.7.1 Pouvoirs oncogènes HSV2	34
3.7.2 Pouvoirs oncogènes HSV1	34
3.8 REACTIONS IMMUNITAIRES AU COURS DES INFECTIONS A HSV	35
3.8.1 Immunité humorale	35
3.8.1.1 Anticorps sériques	35
3.8.1.2 Interféron alpha	37
3.8.2 Immunité cellulaire	38
3.8.2.1 Immunité cellulaire spécifique	38
3.8.2.2 Immunité cellulaire non spécifique	38
<u>CHAPITRE IV : EPIDEMIOLOGIE</u>	40
4.1 MODES DE TRANSMISSION DE L'HERPES	40
4.1.1 Transmission verticale (de la mère à l'enfant)	40
4.1.1.1 Néo-natale	40
4.1.1.2 Post-natale	40
4.1.2 Transmission horizontale	41
4.1.2.1 Oro-génitale	41
4.1.2.2 Enfant-enfant	41
4.1.2.3 Père-enfant	42
4.1.2.4 Autres modes	42
4.1.2.5 Auto-inoculation	42
4.2 AGE MOYEN	42
4.3 PERIODE D'INCUBATION	43

4.4	PHYSIOLOGIE ET MECANISMES	43
4.4.1	La primo-infection	43
4.4.2	La latence	45
4.4.3	La récurrence	46
 <u>CHAPITRE V : OBSERVATIONS (9)</u>		 50
 <u>CHAPITRE VI : DISCUSSION</u>		 67
6.1	GENERALITES	67
6.2	EVOLUTION DE LA MALADIE	67
6.2.1	Avant l'hospitalisation	67
6.2.2	Pendant l'hospitalisation	67
6.3	CLINIQUE	68
6.3.1	Symptomatologie	68
6.3.1.1	Phase de début	68
6.3.1.2	Phase d'état	68
6.3.2	Sévérité apparente	71
6.3.3	Complications	71
6.3.3.1	Syndrome de Kaposi-Juliusberg	71
6.3.3.2	Primo-infection sévère	76
6.3.3.3	Autres	77
6.4	MODALITES!DIAGNOSTIQUES	77
6.4.1	Prélèvement buccal	77
6.4.2	Sérologie	78

6.5 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	80
6.5.1 Gingivostomatites vésiculeuses d'origine virale	80
6.5.1.1 Stomatite dues aux Coxsackie A	80
6.5.1.2 La varicelle	80
6.5.2 Les aphtes	80
6.5.2.1 Aptose simple	80
6.5.2.2 Stomatite aphteuse	80
6.5.3 Gingivostomatites bulleuses	81
6.5.3.1 L'érythème polymorphe	81
6.5.3.2 Le lichen plan bulleux	81
6.5.3.3 Le pemphigus	81
6.5.4 Les candidoses buccales	81
6.5.5 La gingivite ulcéro-nécrotique aigue	81
6.5.6 La récurrence herpétique	84
6.6 TRAITEMENT	84
6.6.1 Soins locaux	84
6.6.2 Anti-pyrétiques	84
6.6.3 Antiviraux	85
<u>CHAPITRE VII : CONCLUSION</u>	90
BIBLIOGRAPHIE	92

SCHEMAS

- N° 1 Structure schématique de Herpes Simplex Virus
- N° 2 Arrangement des séquences HSV1 - DNA
- N° 3 Modèle de replication HSV - DNA
- N° 4 Herpes virus (cycle productif)
- N° 5 Les défenses anti-herpétiques

TABLEAUX

- N° 1 Classification des Herpes Virus suivant leurs propriétés biologiques
- N° 2 Aspects cliniques des infections dues aux Herpes Virus
- N° 3 Diagnostic direct des infections à V.H.S.

GRAPHIQUE

- N° 1 Prévalence of ten viral markers in the serum of elderly patients, service de Bactério-Virologie, d'Immunologie et de Gérologie - CHU Dupuytren

PHOTOGRAPHIES

- N° 1 et N° 2 Stomatite herpétique
- N° 3 et N° 4 Syndrome de Kaposi-Juliusberg à J1
- N° 5 et N° 6 Syndrome de Kaposi-Juliusberg à J10
- N° 7 et N° 8 Muguet

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à 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 les crimes.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.