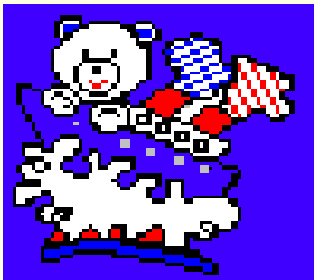
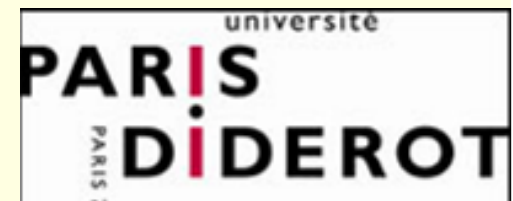


# Herpès néonatal *quoi de neuf de 2002 à 2014*

Y.AUJARD  
Pôle de périnatalogie



***Hôpital ROBERT DEBRE - PARIS***





## Déclaration de liens d'intérêt

**Professeur Yannick AUJARD**

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

# Herpès néonatal conférence de consensus de 2002

Conférence de consensus

Ann Dermatol Venerol  
2002;129:000-000

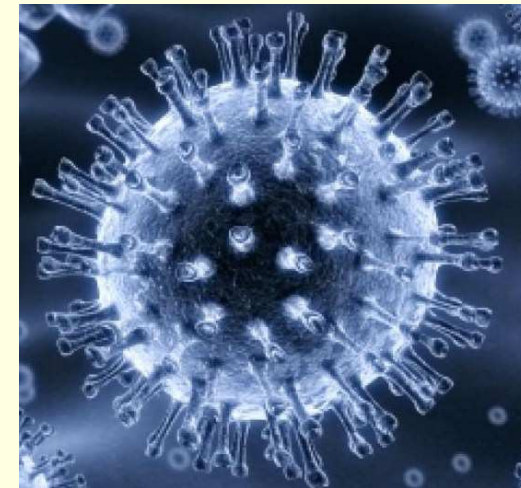
Texte d'expert

**Modalités des traitements locaux et généraux,  
médicamenteux ou non,  
dans la prise en charge du nouveau-né  
suspect d'être infecté/contaminé  
par HSV1 ou HSV2**

*Y. AUJARD*

## Herpès nouveau-né. Evolution 2002-2014

- Épidémiologie France
- Facteurs de risque
  - Immunité innée
- Clinique post natale
- Critères diagnostiques
- Prise en charge
  - ACV IV vs per os
  - Contrôle de fin de traitement
  - Traitement prolongé et pronostic



# Herpès néonatal : incidence

- USA : 9.6 [8.2-12.9] / 100 000 naissances (*Pediatrics 2011*)
  - Noirs, 13.8; blancs, 9.9 ; hispaniques, 7.5
- New York : 13,3/100 000
- Suisse : 1.6/100 000
- Suède : 2/ 100.000
- Angleterre : 1,65/ 100 000
- Danemark : 2,36 → 4,56/ 100 000
- Hollande : 2,4/100.000
- **France : 2,7/100.000 naissances**
  - ↪ # 20-25 cas par an

## Robert Debré 2012-2013

- 29 mères
- 7 nnés hospitalisés dont 4 pour bilan herpès
- Herpès néonatal confirmé: 0 !

# Herpès néonatal

## Sérotypes :

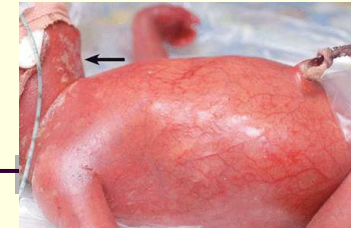
HSV2 : 64-73 % ; HSV1 : 27-36 %

## Contamination :

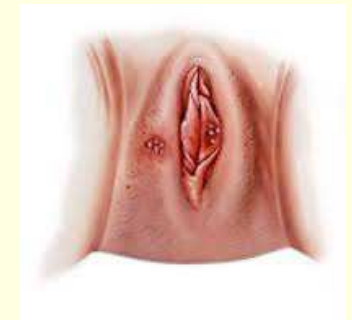
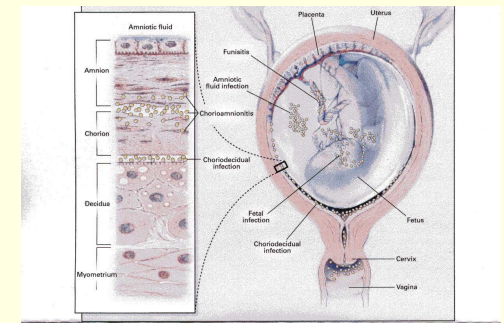
- ↪ Périnatale, intra-utérine : 5 à 10 % (↗ 33 %)
- ↪ Périnatale : 85 %
- ↪ Postnatale : 5 à 10 %
  - ↪ Mamelon
  - ↪ Buccal « le baiser qui tue »

## Risque de transmission :

- ↪ Primo infection : 31 à 40 %
- ↪ Récurrence : 3 %



Anasarque foetal à HSV2  
*J Perinatol 2013*



## Herpès : Facteurs de risque d'infection néonatale

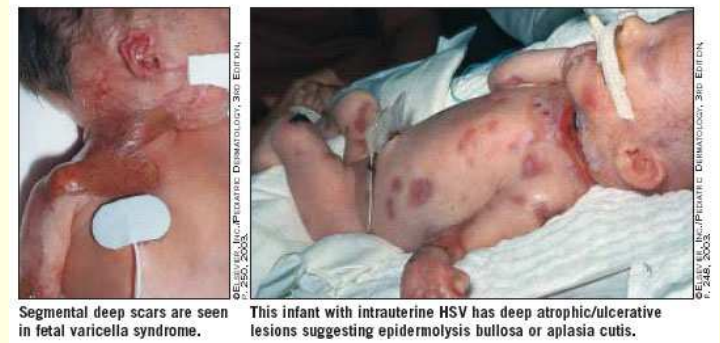
---

- Primo infection génitale
- Séronégativité herpétique maternelle
- Rupture des membranes > 6 heures
- Naissance par voie basse
- Électrodes ∇ ; forceps
- HSV1 > HSV2
  
- Prématurité

# Herpès et prématuré

(O' Riordan DP et al, Pediatrics 2006 ; 118 : e1612)

- 12 prématurés entre JO-J30
- AG: 27,4 SA
- Âge premiers symptômes :  $8,3 \pm 3,5$  j [J2-J13]
- Signes initiaux (n=12)
  - Détresse respiratoire + apnées/ désaturations 12
  - hypoTA ou troubles périphériques 8 /11
  - Thrombopénie 8/11
  - Hyporéactivité 7/ 11
  - Éruption 4/12
  - Fièvre 2/12
  - Hypothermie 2/12
- Pronostic
  - Formes disséminées 9/9 dcd
  - Encéphalites 3/3 guéris





# Herpès néonatal : difficultés diagnostiques

---

- Anamnèse maternelle (-) : 70 %
- Délai premiers signes / traitement : 4 jours
- Problème diagnostique aux urgences pédiatriques
  - Pathologie bactérienne ou virale ?
  - Un seul signe spécifique : vésicule(s)
  - Nombreux diagnostics différentiels
    - Bactéries
    - Autres virus (entéro V)
  - Quand rechercher l'herpès ?
  - Choix et durée du traitement ?

# Signes cliniques aux urgences

*AC Caviness et al. J Pediatr 2008*

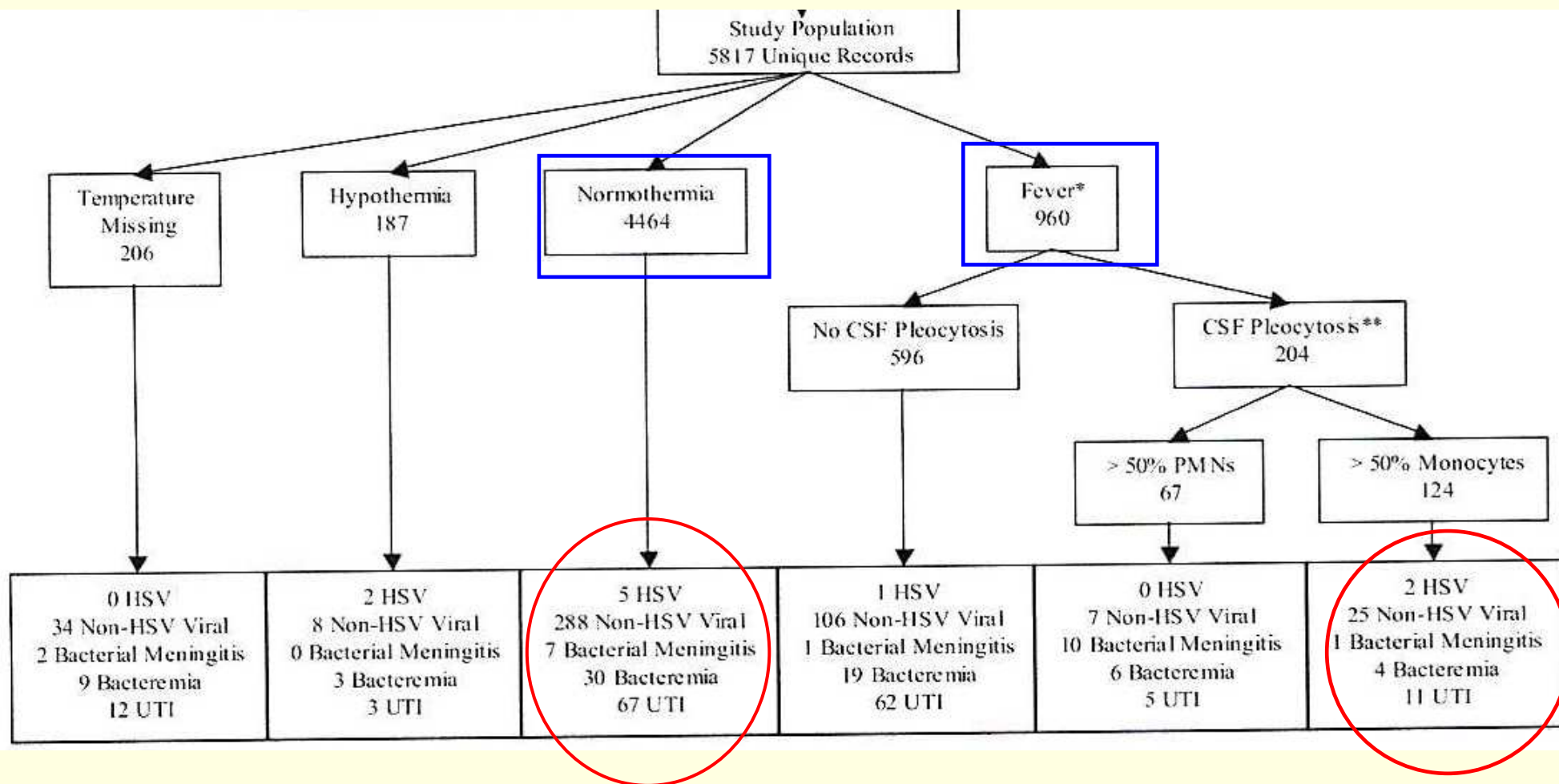
**Table II. Description of 10 neonates with HSV infection**

Age (days)	Chief complaint	Rectal temperature (°C)	CSF WBC/ mm <sup>3</sup>	CSF RBC/ mm <sup>3</sup>	AST (U/L)	Death in hospital	HSV classification	HSV type	Positive HSV test result
8	Fever	39.2	18	5	15930	Yes	Disseminated	2	Blood PCR
8	Respiratory distress	33.3	NA	NA	13870	Yes	Disseminated	1	Nasal wash culture
11	Respiratory distress	33.7	4	3430	1548	Yes	Disseminated	2	Liver culture At autopsy
8	Eyelid vesicles	37.8	250	2	36	No	CNS	2	Skin culture CSF PCR
17	Lethargy	38.1	836	62	41	No	CNS	2	Skin culture
13	Rash	38.0	1008	10	69	No	CNS	2	Skin culture CSF culture CSF PCR
12	Rash	37.9	16	118	34	No	SEM	1	Skin culture
10	Rash	37.4	11	55	None	No	SEM	1	Skin culture
9	Rash	37.3	9	310	49	No	SEM	2	Skin culture
8	Rash	36.8	9	206	45	No	SEM	1	Skin culture

$\theta \geq 38^\circ$  3/10 ;  $<36^\circ$  2/10

# Signes cliniques aux urgences2

AC Caviness et al. J Pediatr 2008



# Herpès Néonatal. Diagnostic

## ■ Présentations classiques:

Peau / œil / bouche : 20 %

Neurologique (SNC)  $\pm$  localisée : 40 %

Systemique : atteinte hépatique/ pulmonaire/ surrénalienne  $\pm$  SNC  $\pm$  localisée : 40 %

## ■ Présentations atypiques :

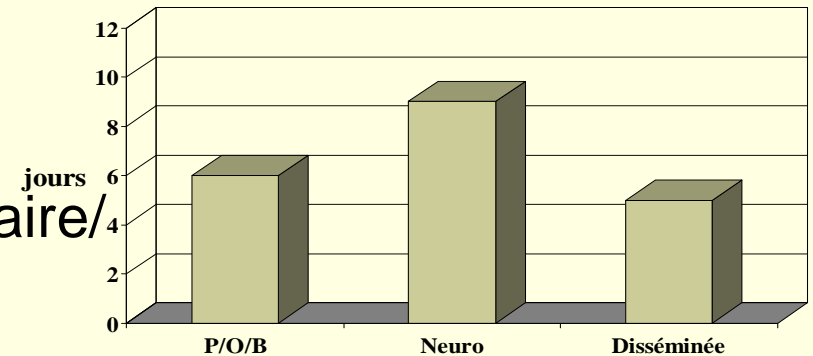
vésicule cutanée unique

infections systémiques

Insuffisance hépatique aigue  $\Rightarrow$  ALT / AST

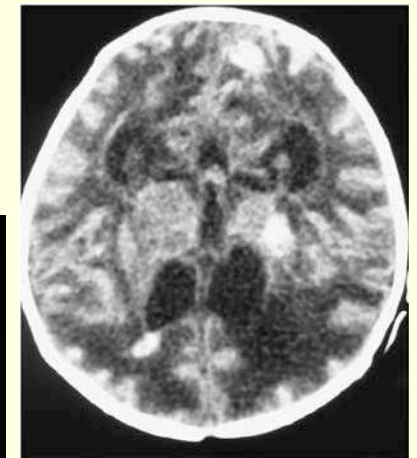
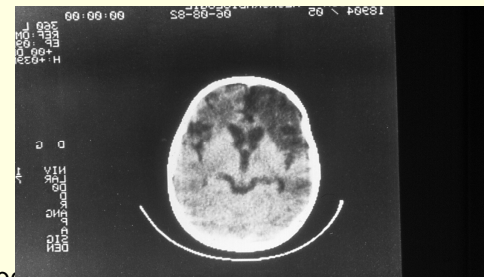
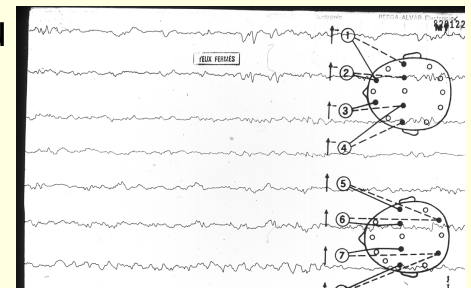
■ Détresse respiratoire

■ fièvre isolée ++, ...



# Herpès néonatal. Confirmation diagnostique

- **Cultures virales**
  - peu utilisées
  - Si lésions cutanées, conjonctive/ pharynx/ selles
  - Prélèvement systématique (pharynx) si herpès maternel connu
    - ↙ J1-J2, J7, J14 ...
- **Immunofluorescence directe : 45 à 70 % (+) peu utilisée**
- IRM/scanner cérébral ± ETF
- EEG : 65 % lésions bitemporales
- ↗ interféron (non spécifique) : sang et LCR
- **PCR, sang + LCR : sensibilité 90 %**
  - ↙ LCR (+) :- 76 % formes neurologiques  
- 24 % formes localisées



# Herpès néonatal. Traitement présomptif

- Indications
  - Méningo-encéphalite d'allure virale
  - Sd infectieux dont fièvre ± pneumopathie
  - + ↗ transaminases
  - + CRP normale ou peu élevée
  - Sd infectieux + antécédents familiaux d'herpès
- Acyclovir IV jusqu'à résultat PCR
  - ↳ Posologie, 60 mg/kg/j
- Retard traitement et pronostic

Dosage (mg/kg/j)	30	45	60
Durée (jours)	10	21	21
Mortalité %			
•SNC	19 %	20 %	6 %
•Disséminées	61 %	57 %	31 % (S)

## Herpès néonatal. Pronostic à 12 mois [1981-87] (DW Kimberlin, *Pediatrics* 2001)

	P/O/B		SNC		Disséminé	
	HSV <sub>1</sub>	HSV <sub>2</sub>	HSV <sub>1</sub>	HSV <sub>2</sub>	HSV <sub>1</sub>	HSV <sub>2</sub>
Normal	100	95	75	17.5	23	41
Déficit faible	0	0	0	17.5	0	3
Modéré	0	5	14	17.5	0	0
Sévère	0	0	29	32.5	8	9
Décès	0	0	0	1	69	47

## Impact du retard du traitement sur la mortalité. (SS Shah et al, Pediatrics 2011 ;128 :1153)

	<b><i>n/N (%)</i></b>		
	Overall	Delayed ACV *	Early ACV**
Overall	79/1086 (7.3)	25/262 (9.5)	54/824 (6.6)
<b>Age category</b>			
0–7 d	38/354 (10.7)	15/93 (16.1)	23/261 (8.8)
8–14 d	32/382 (8.4)	9/91 (9.9)	23/291 (7.9)
15–21 d	8/226 (3.5)	1/53 (1.9)	7/173 (4.1)
22–28 d	1/124 (0.8)	0/25 (0)	1/99 (1.0)

- > H24 – J7 /admission
- \*\* <H24 /admission

DIU neuro périnat

OR = 2.63 [1.36-5.08]



# Herpès néonatal. Durée du traitement

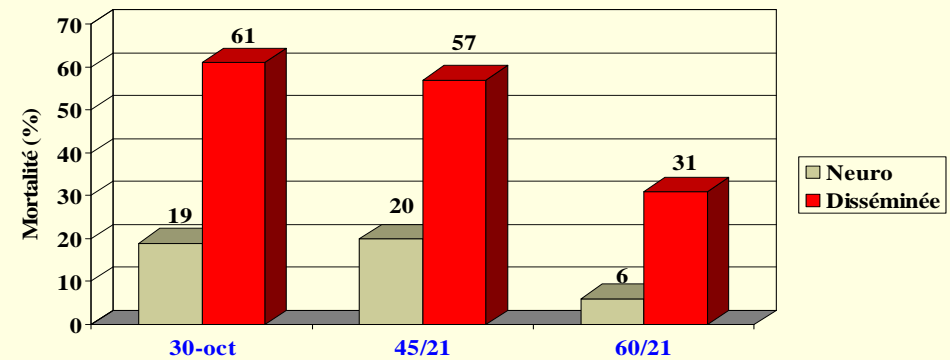
- Durée (f) localisation
  - Formes disséminées et SNC, au moins 21 j
  - Forme localisée, au moins 14j

## Nouveautés

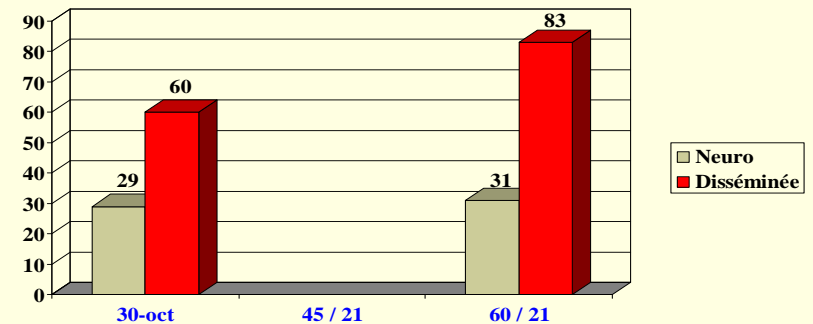
- PCR en fin de traitement et poursuite du traitement
- Intérêt d'un traitement prolongé pour réduire le risque de séquelle ⇒ place de l'ACV per os : +

- Reprise du traitement si rechute

### Mortalité et posologie



### Examen NI à 1 an



# Herpès néonatal. Positivité PCR 21 j et pronostic (1)

## Traitement

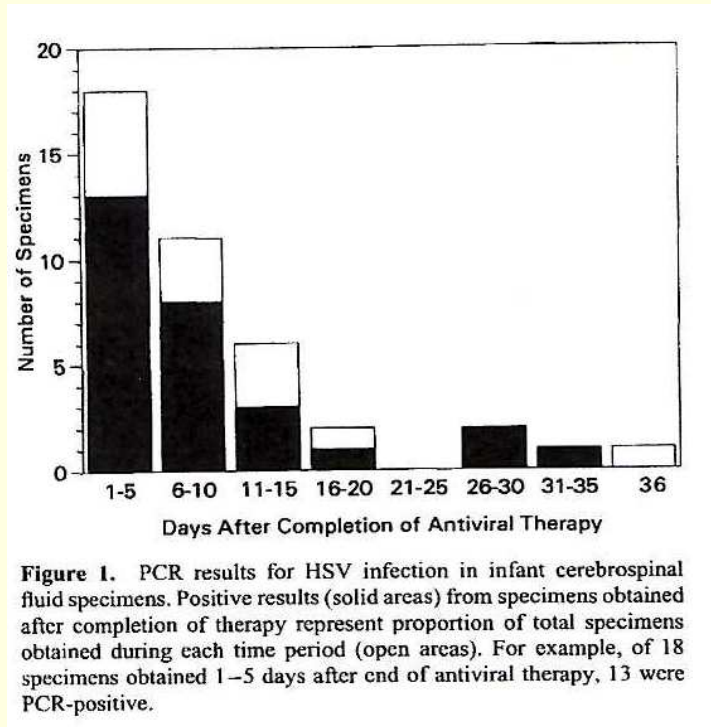
- Acyclovir IV pendant 3 sem
- Contrôle LCR J21
- Si (-), arrêt traitement
- Si (+) poursuite traitement
  - IV / per os jusqu'à négativité

	Négative (11)	Positive (19)
<b>Formes</b>		
■ SNC	4 (36,4 %)	14 (73,7 %)
■ Disséminées	0 (0)	5 (26,3 %)
■ Localisées	7 (63,6 %)	0 (0)
<b>HSV</b>		
■ type 1	5 (45,4 %)	2 (10,5 %)
■ type 2	5 (45,4 %)	17 (89,4 %)
<b>Pronostic à 12 mois :</b>		
■ Normal	6 (54,5 %)	1 (5,3 %)
■ Séqu Shore sévère	2 (18,2 %)	10 (52,6 %)
■ Décès	0 (0)	5 (26,3 %)

**Overall. *Pediatr Infect Dis J*, 1989;8:808**

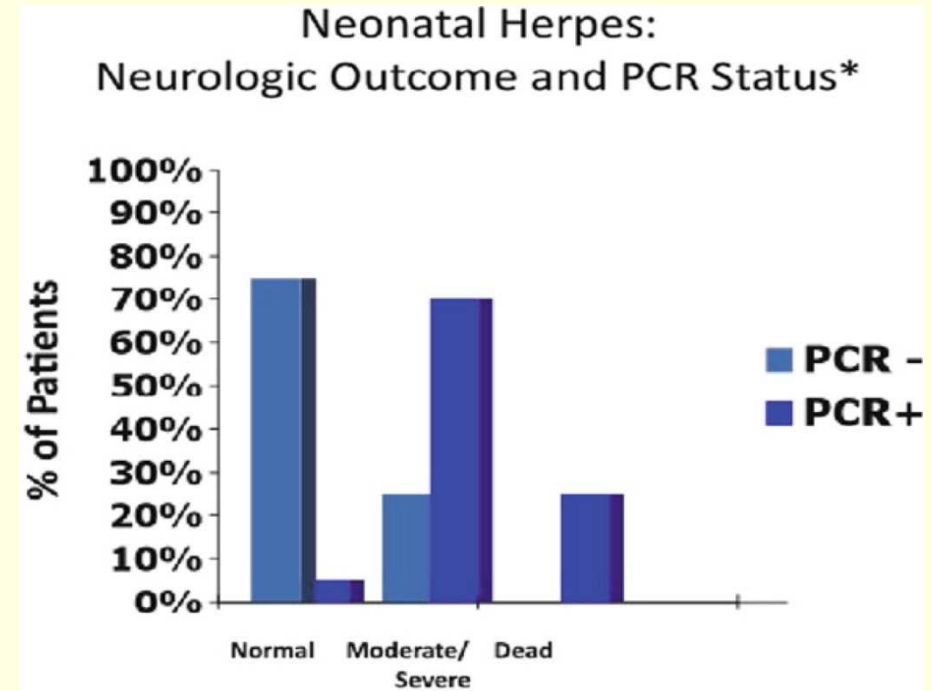
**SG Pinninti, DW Kimberlin *ADC FNeonat ed 2013***

## PCR (+) fin de traitement et pronostic (2)



### PCR (+) et pronostic

*DW Kimberlin JID 1996 ; 174 : 1162*



### PCR +> 250 copies/ml

*C Thompson Adv Exp Med Biol 2011*

# Herpès. Récidive 1

---

- Formes cutanées
  - 46 à 79 %
  - Corrélation entre récurrence à HSV2 et mauvaise évolution neurologique (R Whitley 1991)
- Formes neurologiques
  - 8%
- Formes disséminées
  - 15%

*(H Kimura et al 2003)*

## Comparison of patients with and without relapse.2

(Kimura et al, ADC FN 2003)

	Relapse (13)	No relapse (19= 41 %)
Gestational age (weeks)	38.0 (2.7)	38.2 (2.4)
Day of onset	6.9 (5.2)	6.6 (5.0)
<b>Clinical type of infection</b>		
Disseminated (%)	15.4	26.3
CNS (%)	46.2	36.8
SEM (%)	38.5	36.8
<b>Viral load* blood / CSF (NS)</b>	10 <sup>2.2</sup>	10 <sup>1.8</sup>
<b>Viral type</b>		
Type 1 (%)	38.5	78.9
<b>Type 2 (%)</b>	<b>53.8**</b>	<b>21.1**</b>
<b>Prognosis</b>		
Normal (%)	61.5***	84.2***
Mildly disabled (%)	0.0***	15.8***
<b>Severely disabled (%)</b>	<b>23.1***</b>	<b>0.0***</b>

**Table 3** Neurodevelopmental Follow-Up

	All children		LBW <2500 g		CSFcx/PCR positive		HSV type II		Seizures/EEG positive		MRI/CT positive	
	Mental	Motor	Mental	Motor	Mental	Motor	Mental	Motor	Mental	Motor	Mental	Motor
Number of patients in category	16	14	4	4	6	6	11	10	6	5	8	7
<i>Bayley scale score</i>												
Accelerated (>115)	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Within normal limits (85–114)	10	11	1	2	3	5	5	7	4	4	5	5
Mild delay (70–84)	4	0	2	0	1	0	4	0	1	0	2	0
Significant delay (<69)	1	3	0	2	1	1	1	3	1	1	1	2

**Table 4** Side Effects, Outbreaks and Bayley Scores

Patient	Other side effects	SEM outbreaks (n = per year)	Bayley	
			Mental	Motor
1	0	(1)	116	108
2	0	0	101	
3	0	0	105	101
4	0	(1)	92	92
5	0	0	80	50
6	0	0	91	102
7	0	0	100	100
8	Diarrhea/upper incisor discolored	0	110	110
9	0	0	100	100
10	0	0	83	50
11	0	0	110	87
12	0	0	110	113
13	0	0	64	101
14	0	(1)	83	
15	0	0	100	100
16	0	0	82	50
LBW				

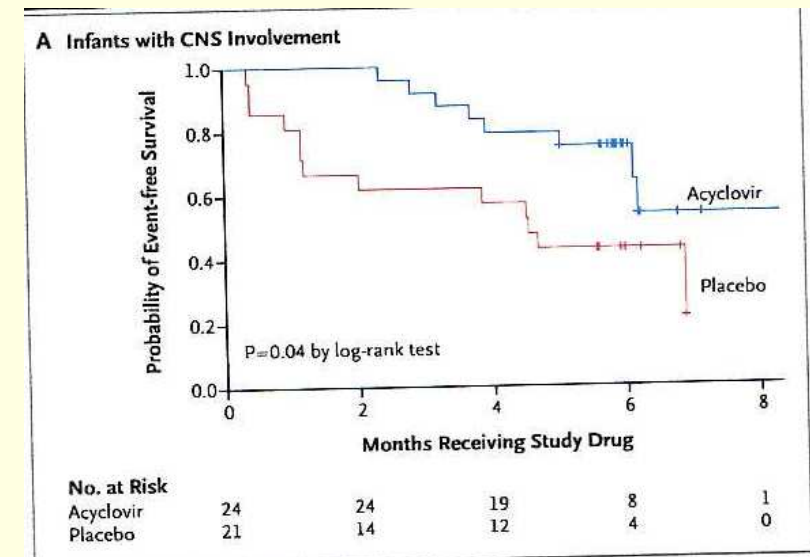
**ACV prolongé (1 à 2 ans) [SNC, disséminée].  
Pronostic neurologique(n=16)  
(Tiffany KF et al. J Perinatol 2005)**

- Étude pilote en ouvert non comparative
- Durée du traitement 2 ans
- TR > 3µg/ml ; 1340mg/m2/j
- QD (Bayley) NI 79%
- Retard modéré /sévère 30%

# Acyclovir prolongé (6 mois)

Kimberlin *NEJM* 2011 ; 365 :1284

- 74 nouveau-nés
- 45 atteinte SNC et 29 POB
- ACV : 300 mg/m<sup>2</sup>/j per os pendant 6 mois randomisée en db aveugle vs placebo
- Evaluation à 12 mois SNC (28/45) :
  - Récurrence, 1 vs 2 cas
  - Normaux 69% vs 33%
  - Séquelles neuros sévères, 19 % vs 33%
  - QD 88 ± 5 [med 91] vs 73 ± 10 [med 58]
  - Neutropénie <500, 25% vs 5%
- Formes localisées, NS



# Acyclovir per os

## ■ Pharmacocinétique

- Biodisponibilité 20-40 % (Vidal 20%)
- Etudes pharmacocinétique
  - 24 mg/kg x 3/j → concentrations ≥ à 10 mg/kg x 3/j IV \*
- Posologie : 50 à 80 mg/kg x 3/j  
(pour concentrations équivalentes à 60 mg/kg IV)

## ■ Présentation galénique

- concentration 200 mg/ 5ml
- suspension ⇒ agiter

## ■ Indications cliniques : non validées

(hors AMM chez le nouveau-né )

- ↪ Suppression des récurrences au décours des POB :  
acyclovir 300 mg/m<sup>2</sup> x 2 à 3/ j
- ↪ Relais de la forme IV dans les atteintes localisées
  - ↪ Possible

\* *Tod M et al. Antimicrob AAC, 2001;45:150*

*DW Liberlin et al. Pk valacyclovir > 1 mois. CID 2010 ; 50 : 221*

TABLE 6. Daily AUC and length of time that acyclovir concentration remains above 2.5 and 5  $\mu$ M at steady state in a 24-h interval, calculated by simulation with data for 500 fictitious individuals

PNA (mo)	Dose (mg/kg), of times daily <sup>a</sup>	Median (5th–95th percentile)		
		Daily AUC <sup>b</sup> ( $\mu$ M · h)	Time > 2.5 $\mu$ M (h)	Time > 5 $\mu$ M (h)
0–1	24, 3	441 (283–690)	24.0 (24.0–24.0)	24.0 (24.0–24.0)
1–3	24, 4	269 (185–448)	24.0 (21.1–24.0)	22.3 (17.3–24.0)
3–12	24, 4	93 (63–157)	17.8 (13.4–22.6)	8.4 (0.0–18.5)
	48, 4	186 (126–314)	— <sup>b</sup>	17.8 (13.4–22.6)
12–24	24, 4	76 (52–102)	16.3 (10.1–18.7)	2.6 (0.0–10.8)
	48, 4	152 (104–204)	—	16.3 (10.1–18.7)

<sup>a</sup> Dosing schedule is q8h if three times daily or at 0, 4, 8, 12, and 24 h if four times daily.

<sup>b</sup> —, not done because the lower dose is adequate.



# Antécédents d'herpès génital

## Fiche d'information aux parents en maternité : **si...**

- Peau : apparition de vésicules, petites cloques translucides de 1 à 10 mm de diamètre, souvent groupées sur une peau rouge
- Yeux rouges, larmoyants
- Somnolence excessive
- Irritabilité excessive avec impossibilité de le calmer
- Difficultés pour respirer
- Fièvre
- « Jaunisse » qui ne diminue pas ou qui s'aggrave
- Saignement par le nez, la bouche ou dans les selles
- Convulsions : secousses rythmées d'un ou plusieurs membres ou de la face ; révolutions oculaires vers le haut ou vers le bas
  - **avis médical / urgences hospitalières**

*D'après Huraux JM, in « Pédiatres de maternité »*

# Herpès néonatal en 2014: conclusions

- Faible incidence en France : 25-50 cas / an
- Difficulté du diagnostic clinique
  - Herpès génital maternel le plus souvent méconnu
  - Premiers signes après le retour au domicile
- Diagnostic : PCR sang ET LCR
- Acyclovir IV 60 mg/kg/j x 21 jours au moins
- Rechute / récurrence possible
- Poursuite traitement si PCR (+) en fin de traitement :
  - durée 6 mois ou plus ?
- Acyclovir prolongé (6 mois) per os améliore et évolution neurologique à moyen terme
- Facteurs de risque de mauvais pronostic
- Souches résistantes à l'acyclovir