



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Évaluation de l'amplification génique des *Herpesviridae* (virus herpès simplex et varicelle-zona) devant des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires

Janvier 2016

Cet argumentaire est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

Abréviations et acronymes .....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
<b>1. Contexte .....</b>	<b>7</b>
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Généralités .....	7
1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie .....	10
1.4 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	10
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>11</b>
2.1 Champ de l'évaluation .....	11
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse .....	11
2.3 Recueil du point de vue des professionnels .....	13
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>14</b>
3.1 Analyse de la littérature .....	14
3.2 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	16
3.3 Synthèse des réponses des parties prenantes.....	22
3.4 Conclusions des réponses des parties prenantes .....	23
Conclusion .....	24
Annexe 1. Recherche documentaire.....	25
Annexe 2. Réponses des parties prenantes .....	27
Annexe 3. Liste des tableaux et figures .....	51
Références .....	52
Fiche descriptive .....	53

## Abréviations et acronymes

**CMV** .....Cytomégalovirus

**CNAMTS**.....Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

**CNP** .....Conseils nationaux professionnels

**HSV-1** .....Virus herpès simplex de type 1

**HSV-2** .....Virus herpès simplex de type 2

**iv** .....Intraveineux

**LCS**.....Liquide cébrospinal

**NABM** .....Nomenclature des actes de biologie médicale

**PCR** .....*Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne

**PVVIH** .....Personne vivant avec le VIH

**RCP** .....Résumé des caractéristiques du produit

**Rémic** .....Référentiel en microbiologie médical

**VIH** .....Virus de l'immunodéficience humaine

**VZV** .....Virus varicelle-zona

## Résumé

### Objectif

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonnes pratiques professionnelles et la position des professionnels. Ce travail est mené en vue de l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale, pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France, de la recherche du génome des virus herpès simplex (HSV) et varicelle-zona (VZV) par amplification génique dans le diagnostic de l'herpès et du zona devant des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires.

### Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation qui se décline :

- par la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées par une recherche documentaire ;
- par le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés (infectiologie, biologie médicale, transplantation d'organes et greffe de cellules souches, ophtalmologie, dermatologie, médecine interne) ;
- par l'identification des cohérences entre ces données ainsi recueillies (recommandations de bonnes pratiques et position argumentée des organismes professionnels) et la demande ;
- ces éléments étant synthétisés dans un argumentaire, soumis au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusion

Ce travail rapporte l'homogénéité entre d'une part, la demande et d'autre part, les conclusions des recommandations analysées et la position des organismes professionnels. La HAS conclut que la recherche par amplification génique d'*Herpesviridae* HSV et VZV trouve sa place dans le diagnostic et la prise en charge des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires atypiques ou devant des situations où le diagnostic est difficile.

## Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale concernant le diagnostic des infections à *Herpesviridae* : cytomégalovirus (CMV), virus herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche des virus HSV, VZV par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des affections cutanéomuqueuses et oculaires possiblement d'étiologie virale, en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels.

# 1. Contexte

## 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus : des revues générales, des articles de l'encyclopédie médico-chirurgicale, des études épidémiologiques, des articles du référentiel français de la Société française de microbiologie (1).

## 1.2 Généralités

### 1.2.1 Les *Herpesviridae* : HSV et VZV

La famille des *Herpesviridae*, virus à ADN, est organisée en trois sous-familles. Les virus faisant l'objet du présent travail appartiennent à la sous-famille *Alphaherpesvirinae* avec les genres *Simplicivirus* (virus herpès simplex HSV) et *Varicellovirus* (virus varicelle-zona VZV) (2).

Les virus de cette famille se caractérisent notamment par leur capacité de latence. En effet, au-delà de la primo-infection, ils établissent une infection latente à vie dans l'organisme. Les types cellulaires, sièges de la latence, diffèrent selon les espèces de virus (2).

Les sites de latence des virus HSV et VZV sont (2-4) :

- les corps cellulaires des neurones des ganglions sensitifs pour HSV (ganglion trigéminal pour HSV-1, ganglions sacrés pour HSV-2) ;
- les neurones et les cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes pour VZV.

Lors de la latence, l'ADN viral n'est pas intégré au génome cellulaire mais est présent dans le noyau. L'expression du génome viral est limitée à quelques gènes de latence, les autres étant réduits au silence. L'ADN viral ne se répliquant pas, l'infection latente échappe aux antiviraux qui sont des inhibiteurs de la réplication de l'ADN viral. Ainsi, les antiviraux peuvent suspendre temporairement les réinfections endogènes, sans pouvoir éliminer le virus de la personne infectée (2).

Les virus herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV-1 et HSV-2) et le virus varicelle-zona (VZV) infectent *in vivo* les cellules épithéliales avec macroscopiquement des formations de lésions vésiculeuses. Ces virus se transmettent par des contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels, à l'exception du VZV à transmission aérienne qui est à l'origine d'épidémie dans les collectivités d'enfants et nourrissons (2-4).

Les expressions cliniques les plus courantes des infections par les *Alphaherpesvirinae* en phase active sont développées ci-après (cf. chapitres 1.2.2 et 1.2.3).

### 1.2.2 Les virus herpès simplex - HSV

#### ► Expression clinique

Les infections par les HSV sont fréquentes et le plus souvent bénignes, pauci-symptomatiques voire inapparentes. Les manifestations cliniques de l'herpès varient notamment selon l'âge, le fonctionnement du système immunitaire, l'histoire naturelle de la maladie (primo-infection ou récurrence) et selon le type de virus (HSV-1 et HSV-2) (1, 2, 4).

Les manifestations cliniques sont notamment :

- pour HSV-1, une stomatite (primo-infection), un herpès labial récidivant (réinfection), une encéphalite aiguë nécrosante (rare ; réinfection endogène en particulier chez l'adulte - pic de fréquence vers 50 ans), un herpès oculaire ;
- pour HSV-2, une primo-infection génitale, un herpès génital récidivant (réinfection), un herpès néonatal (transmission mère-enfant) (1, 2, 4, 5).

Il faut noter que l'herpès génital est majoritairement dû à HSV-2. Cependant, HSV-1 est responsable d'environ 30 % des cas (1).

Par ailleurs, HSV est la principale cause infectieuse de cécité unilatérale dans de nombreux pays développés (6). Le virus HSV peut atteindre tous les tissus du segment antérieur de l'œil et générer des blépharites, conjonctivites, kératites et uvéites (7).

Chez les personnes immunodéprimées (dans le contexte d'une allogreffe, d'une chimiothérapie cytotoxique, d'une infection par le VIH ...), une réactivation de HSV avec excrétion orale ou génitale est banale. Cette excrétion peut se traduire par des lésions extensives, graves et chroniques d'herpes cutanéomuqueux (1, 4).

### ► Diagnostic

Classiquement, le diagnostic est clinique. Cependant, pour les formes atypiques ou graves, une confirmation par des examens de biologie médicale peut être nécessaire par exemple pour l'herpès génital.

Les techniques mentionnées dans l'encyclopédie médicochirurgicale sont l'isolement du virus par inoculation à des cellules *in vitro*, l'amplification génique de l'ADN viral par *Polymerase chain reaction* (PCR) sur prélèvement issu des lésions cutanéomuqueuses (4, 8).

Il faut noter que le référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie, de 2015 (appelé « Rémic »), indique notamment que le diagnostic des atteintes oculaires par HSV repose sur la détection d'ADN HSV, dans l'humeur aqueuse pour une rétinite herpétique, sur un écouvillon avec milieu de transport pour une kérato-conjonctivite (1).

Le diagnostic des encéphalites herpétiques a été traité dans un précédent rapport d'évaluation (5) ; le champ des atteintes chez les personnes vivant avec le VIH est traité dans un travail simultané ; le champ des transmissions mère-enfant sera traité ultérieurement dans un travail dédié.

### ► Traitements

Les molécules utilisées et leur mode d'administration varient en fonction de la gravité de l'atteinte. À titre d'exemple, l'aciclovir est administré en intraveineux (iv) devant des formes graves dès suspicion d'une infection à HSV, notamment pour encéphalite, rétinite nécrosante, hépatite herpétique, varicelle grave ou zona extensif. L'aciclovir en topique est utilisé devant une kératite herpétique et un herpès labial. La prodrogue de l'aciclovir, le valaciclovir (*per os*), est utilisée pour les formes non graves d'infection à HSV. Le famciclovir et le valaciclovir sont indiqués dans la prise en charge de l'herpès génital (8).

Il faut noter que les Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des antiviraux cités ci-dessus ne mentionnent pas de test diagnostique d'infection à HSV conditionnant leur administration, pour aucune de leurs indications<sup>1</sup>.

## 1.2.3 Le virus varicelle-zona - VZV

### ► Expression clinique

Classiquement, la primo-infection à VZV s'exprime par une varicelle qui se manifeste par une infection généralisée, avec des éruptions érythémateuses et vésiculeuses prurigineuses. La primo-infection se caractérise également par une virémie permettant au virus de diffuser dans l'organisme et d'atteindre les ganglions sensitifs, où le virus établit une latence tout au long de la vie (3, 9). Selon l'InVS, la séroprévalence pour le virus VZV en France en 2011 dans la population générale âgée de plus de dix ans est de 99 % (10).

<sup>1</sup> Base de données Vidal [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) consultée le 17/09/2015.



Le zona est la conséquence d'une réactivation du VZV latent avec une diffusion du virus le long du nerf sensitif vers le dermatome. Le zona apparaît chez environ 30 % des individus au cours de leur vie (1). Il faut noter que l'incidence du zona augmente avec l'âge avec un risque accru chez les personnes de plus de 50 ans et en cas d'immunodépression. Classiquement, il s'agit d'une infection localisée. L'éruption est unilatérale limitée à un métamère. Elle est souvent accompagnée de douleurs prodromiques qui peuvent perdurer jusqu'à plusieurs mois après disparition des lésions (1, 3, 9).

Certains zones peuvent évoluer vers des formes graves et atypiques notamment chez les personnes en déficit immunitaire (personne vivant avec le VIH, personne traitée par immunosuppresseur dans le contexte d'une allogreffe ...). Le zona chez ces personnes peut atteindre plusieurs métamères simultanément et évoluer sous forme d'éruption généralisée (3, 9). Au-delà des zones intercostales ou dorsolombaires qui constituent plus de 50 % des cas, le zona peut atteindre les globes oculaires et entraîner par exemple des complications comme une kératite, une rétinite ; et des complications neurologiques comme une paralysie oculomotrice, faciale (3). La forme ophtalmique compte pour 10 à 20 % de tous les zones (11 101). Le zona peut atteindre le visage et entraîner une paralysie faciale. Il faut noter que le zona peut être viscéral notamment chez les receveurs d'allogreffe (9). L'incidence en France du zona était estimée en 2013 à près de 300 000 cas par an<sup>2</sup>.

### ► Diagnostic

Classiquement, le diagnostic se fonde sur les signes cliniques. Cependant, devant des formes atypiques, l'amplification du génome viral (PCR) sur des échantillons de lésions peut être utilisée (3, 9, 12). La technique de PCR sur lésions permet notamment un diagnostic différentiel avec HSV. Sur échantillon sanguin, la PCR VZV peut être utilisée, dans un contexte très rare de recherche d'un zona viscéral, chez les patients immunodéprimés qui présentent une pancréatite ou une hépatite fulminante (9, 13).

Il faut noter que le Rémic 2015 indique notamment que la PCR VZV est devenue l'examen diagnostique de choix et s'applique à titre d'exemple sur écouvillonnage cutanéomuqueux, prélèvement d'humeur vitrée ou aqueuse, de liquide cébrospinal (LCS). Selon le Rémic 2015, la détection d'ADN VZV par PCR est utilisée pour notamment (1) :

- le diagnostic des infections oculaires : sur prélèvement d'humeur aqueuse et du vitré au cours des uvéites et nécroses rétiniennes aiguës, sur prélèvement de larmes ou de cornée au cours d'une kérato-conjonctivite ;
- le diagnostic d'une infection aiguë se manifestant par une éruption vésiculeuse, sur liquide vésiculaire recueilli par écouvillonnage ou ponction.

Le diagnostic des encéphalites à VZV, avec une PCR réalisée sur LCS, a été traité dans un précédent rapport d'évaluation (5) ; le champ des atteintes chez les personnes vivant avec le VIH est traité dans un travail simultané ; le champ des transmissions mère-enfant sera traité dans un travail dédié.

### ► Traitements

Le traitement de la varicelle pour les formes classiques est limité à une prise en charge des symptômes (avec paracétamol, hydratation ...). Les formes graves de varicelle, ou bien les patients à risque de développer une forme grave ; bénéficient d'un traitement antiviral avec notamment l'aciclovir (14).

Pour le zona, le traitement dépend de la gravité de l'atteinte et de la fonction immunitaire du patient. A titre d'exemple, chez le patient de plus de 50 ans, la valaciclovir ou le famciclovir sont utili-

<sup>2</sup> Données issues du Réseau Sentinelles, <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=maladies&mal=14>, site consulté le 15/09/2015.

sés. L'aciclovir en iv est réservé classiquement aux patients immunodéprimés. La prise en charge du zona ne se limite pas au contrôle de l'infection, elle inclut des traitements adjuvants notamment des antalgiques de classe II. Pour des douleurs persistant au-delà de 30 jours, d'autres molécules sont utilisées telles que l'amitriptyline (9, 15).

Il faut noter que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des antiviraux cités ci-dessus ne mentionnent pas de test diagnostique d'infection à VZV conditionnant leur administration pour aucune de leurs indications<sup>1</sup>.

### 1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

L'amplification génique (PCR) pour les virus HSV et VZV n'est pas actuellement inscrite à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

### 1.4 Identification dans les nomenclatures étrangères

La recherche par biologie moléculaire du HSV a été identifiée dans les nomenclatures américaine, québécoise et belge. Elle n'a pas été retrouvée dans la nomenclature australienne. La recherche par biologie moléculaire du VZV n'a été identifiée que dans les nomenclatures belge et québécoise. Ces nomenclatures ne précisent ni pour HSV, ni pour VZV, la nature de l'échantillon biologique utilisé, aussi bien pour le HSV que pour le VZV ; aucune précision n'est apportée sur les indications.

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

Nomenclature	Code	Libellé
américaine (CPT 2015)	87528	<i>Infectious agent detection by nucleic acid (DNA or RNA); <b>Herpes simplex virus</b>, amplified probe technique</i>
américaine (CPT 2015)	non retrouvé pour VZV	na
australienne (MBS 2015)	non retrouvé pour HSV, VZV	na
belge (Nomensoft 2015)	556813 et 556824	Tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique de micro-organismes : détection du virus de l' <b>herpès simplex</b> (HSV1 et HSV2)
belge (Nomensoft 2015)	556835 et 556846	Tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique de micro-organismes : détection du virus de la <b>varicelle - herpès zoster</b> (VZV)
québécoise (Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2015)	45066	<b>Herpès simplex type I ou II</b> (TAAN)
québécoise (Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2015)	45110	<b>Varicella-Zoster (VZV)</b> (TAAN) sur spécimen clinique

## 2. Méthode d'évaluation

Pour ce sujet, la procédure d'évaluation consiste en :

- la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques et des rapports d'évaluation technologique, identifiés par une recherche documentaire exhaustive ;
- le recueil du point de vue des professions concernées par l'envoi d'un questionnaire aux différents organismes professionnels :
  - le CNR CMV-HSV-VZV,
  - le CNP d'infectiologie,
  - le CNP de dermatologie,
  - la Société française de biologie clinique,
  - le CNP de médecine interne,
  - la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC),
  - la Société francophone de transplantation (SFT),
  - le CNP d'ophtalmologie,

cette interrogation portant notamment sur les indications de la PCR pour chacun de ces *Herpesviridae*, leurs conditions de réalisation et leurs places dans les stratégies de prise en charge des infections liées au HSV ou VZV ;

- l'analyse de cohérence entre les données ainsi recueillies et la demande.

### 2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le diagnostic par amplification génique (PCR) des infections liées aux *Herpesviridae* (HSV ou VZV) dans leurs formes cutanéomuqueuses et oculaires.

### 2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

#### 2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonnes pratiques et les rapports d'évaluation technologique ont été recherchés. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante (Tableau 2) :

**Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique**

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline, Science direct</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche du 01/01/2005 au 30/09/2015, veille documentaire décembre 2015

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 73 documents (recherche initiale et recherche complémentaire manuelle, puis veille,).

#### 2.2.2 Critères de sélection et sélection des documents identifiés

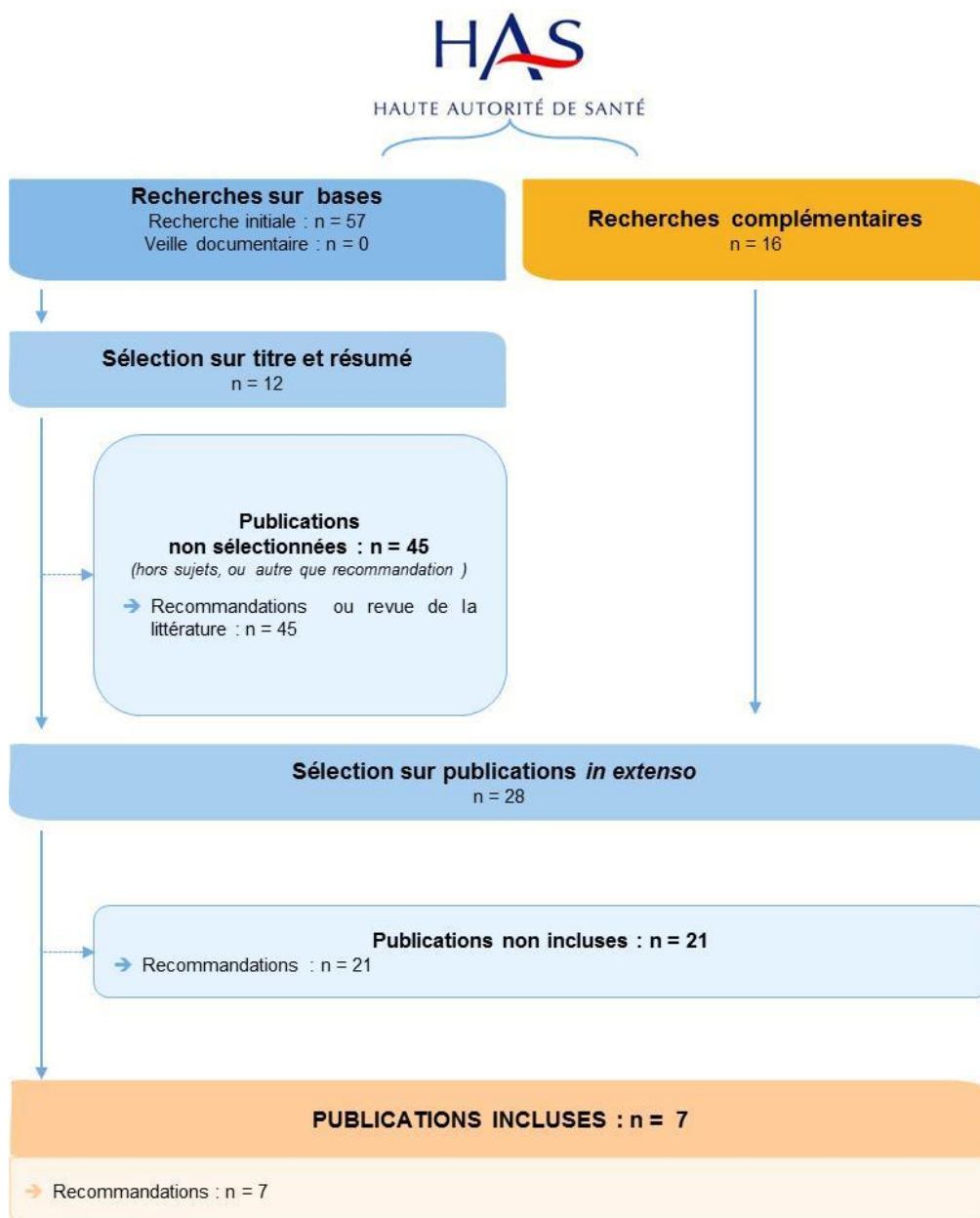
Une première sélection sur titre et résumé des 57 documents identifiés par les recherches sur base, a permis d'écarter les revues générales et les recommandations sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartés 45 documents.

Les 12 documents restant et les 16 issus de la recherche complémentaire manuelle, qui sont tous des recommandations de bonnes pratiques, ont été retenus si ils traitaient du diagnostic d'au moins un des *Herpesviridae* (HSV ou VZV) et renseignaient sur leur méthode d'élaboration et présentaient une recherche systématique de la littérature.

Cette seconde sélection a abouti *in fine* à retenir sept recommandations de bonnes pratiques.

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous :

Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées



### 2.2.3 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des sept recommandations sélectionnées a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés pour ce sujet du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recom-

mandations » en ligne sur le site de la HAS<sup>3</sup>, et de la grille développée par le consortium *Agree*<sup>4</sup> (« *grille Agree II* »). Ces items adaptés sont énoncés dans le Tableau 3 présenté ci-dessous dans le chapitre 3.

## 2.3 Recueil du point de vue des professionnels

### 2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription de la détection génique de HSV, VZV dans la prise en charge des atteintes cutanéomuqueuses ou oculaires possiblement liées à une infection à *Herpesviridae*. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes, lorsque le CNP n'était pas constitué :

- la Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- le CNP de médecine interne ;
- le CNP de dermatologie - Conseil de coordination de la dermatologie (CCD) ;
- le CNP d'ophtalmologie - l'Académie française de l'ophtalmologie (AFO) ;
- la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ;
- la Société francophone de transplantation (SFT).

Le Centre national de référence du CMV (CNR CMV) qui est en charge également des infections à HSV et VZV a également été interrogé.

### 2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>5</sup>, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des deux actes de biologie médicale évalués dans ce rapport (PCR HSV, PCR VZV). **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>6</sup>.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 2) ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a été envoyée le 9 octobre 2015. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre le 12 novembre et le 31 décembre 2015. Les points de vue émis par les CNP sont présentés *in extenso* en Annexe 2. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

<sup>3</sup> <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

<sup>4</sup> [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)

<sup>5</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « *La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences.* ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

<sup>6</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.2.2), sept recommandations de bonnes pratiques ont été analysées (Tableau 3).

#### ► Présentation des recommandations sélectionnées

Sur les sept recommandations analysées :

- trois sont dédiées à la prise en charge des manifestations génitales de l'herpès :
  - *2014 UK National Guideline for the Management of Anogenital Herpes*, de la *British Association for Sexual Health and HIV* (16),
  - *European guideline for the management of genital herpes* de 2010 (17),
  - *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Genital herpes: gynaecological aspects* de 2008 (18) ;
- une traite de la prise en charge des infections à HSV et VZV chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches :
  - *Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia, European Conference on Infections in Leukemia* de 2009 (19) ;
- une traite des maladies sexuellement transmissibles dont l'herpès :
  - *Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* de 2010 (20) ;
- deux traitent de la prise en charge du zona :
  - *Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus* de 2007 (21),
  - *Recommendations for the management of herpes zoster* de 2007 de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (22).

Toutes ces recommandations développent largement les traitements de ces affections. A l'inverse, peu d'éléments sont indiqués concernant le diagnostic des infections à HSV ou VZV. Il faut noter qu'aucune recommandation analysée ne traite des atteintes oculaires (une seule évoque l'amplification génique sur humeur aqueuse sans autre précision (21)).

Par ailleurs, les recommandations analysées ne renseignent pas sur les conditions de réalisation, ni sur les indications précises des tests diagnostiques à réaliser. La plupart énoncent brièvement certaines situations où l'examen est utile et les types d'échantillons biologiques sur lesquels le test peut être entrepris.

Les principales conclusions et recommandations des auteurs sont synthétisées dans le Tableau 3.

#### ► Qualité méthodologique des sept recommandations sélectionnées

Deux recommandations documentent une recherche systématique de la littérature sur une période donnée (16, 17). Les autres ne renseignent pas les périodes de recherche.

Trois recommandations présentent à la fois le niveau d'évidence et la force de la recommandation concernant le diagnostic d'HSV (16, 17, 19), aucune ne les renseigne pour VZV.

L'analyse de la qualité des recommandations figure dans le Tableau 3.



### 3.1.1 HSV

#### ► Herpès génital

Les quatre recommandations abordant ce champ médical indiquent que les méthodes d'amplification génique (PCR) sont à privilégier (16-18, 20), dont deux avec une gradation la plus élevée (16, 17).

Deux recommandations précisent que la recherche de HSV par PCR peut se faire sur échantillon de lésions (17, 18).

Les recommandations anglaises et européennes précisent que le typage de HSV (HSV-1, HSV-2) doit être réalisé devant tout nouveau cas d'herpès génital (16, 17), sans argumenter l'intérêt de ce typage.

Il faut noter que ces recommandations ne renseignent pas explicitement les situations devant lesquelles la PCR HSV est à réaliser, seule la recommandation européenne indique que devant un herpès atypique, le diagnostic ne peut pas se baser uniquement sur la clinique (17).

#### ► Cas de l'allogreffe

La recommandation européenne de 2009 traitant de la greffe de cellules souches mentionne que la surveillance en routine de la réactivation d'HSV par PCR n'est pas nécessaire (19).

Il faut néanmoins noter que cette recommandation indique que le diagnostic des atteintes cutanéomuqueuses par HSV est possiblement confirmé par une technique appropriée sans toutefois mentionner la technique à privilégier. Cette préconisation s'appuie sur avis d'experts (19).

### 3.1.2 VZV

Les deux recommandations abordant la prise en charge du zona retiennent l'utilisation de la PCR VZV (21) (22).

La recommandation suisse précise que la PCR VZV est la méthode de référence pour le diagnostic du zona (21).

La recommandation de l'ISDA indique que la PCR est la méthode présentant les meilleures performances diagnostiques. Elle indique que devant des lésions atypiques (quel que soit le statut immunitaire du patient), une technique diagnostique de biologie médicale doit être entreprise, sans préciser la technique à utiliser (22).

## 3.2 Conclusion de l'analyse de la littérature

**Au final, l'ensemble des sept recommandations de bonnes pratiques sélectionnées retiennent l'utilisation de la PCR pour rechercher les *Herpesviridae* : HSV et VZV dans le diagnostic de l'herpès génital et du zona.**

Ces recommandations sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire à faible, ou sur avis d'experts, ou ne sont pas gradées. Les recommandations ne renseignent généralement pas sur les conditions de réalisation, ni sur les indications précises de ces examens, ni sur la nature des échantillons biologiques.

Les recommandations retiennent la **PCR HSV** :

- dans le diagnostic de l'herpès génital mais sans préciser la ou les situations cliniques (4/4), sur échantillon de lésions (2/4), avec réalisation d'un typage HSV-1/HSV-2 (2/4).

Les recommandations retiennent la **PCR VZV** :

- dans le diagnostic du zona (2/2), devant des lésions atypiques (1/2).



**Tableau 3. Tableau descriptif des données extraites des recommandations professionnelles avec leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* : HSV et VZV**

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>2014 UK National Guideline for the Management of Anogenital Herpes (16)</i>			
Recommandations du Royaume-Uni sur la prise en charge de l'herpès ano-génital	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Mention de l'existence de liens d'intérêts de certains participants, documente une recherche systématique de la littérature de 1999 à 2014.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées y compris pour le diagnostic.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Moyenne (peu détaillé pour le diagnostic).</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles. N'est pas explicite sur la nature des échantillons (type de matériel biologique).</p>	<p><b>HSV :</b> Les techniques d'amplification des acides nucléiques sont les méthodes privilégiées pour le diagnostic de l'herpès génital. Grade Ib, A (au moins un essai contrôlé randomisé, élevé).</p> <p>Le typage de HSV devrait être obtenu chez tous les patients avec un nouveau diagnostic d'herpès génital. Grade III, B (étude descriptive ; intermédiaire).</p>	Ne documente pas sur le type d'échantillon biologique (prélèvement sur lésions) ; n'indique pas si le recours à une technique de biologie moléculaire doit être systématique pour le diagnostic, ne justifie pas l'intérêt du typage du virus.
<i>European guideline for the management of genital herpes, de 2010 (17)</i>			
Recommandations européennes sur la prise en charge de l'herpès génital	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Ne renseigne pas sur l'existence ou non de liens d'intérêts, documente une recherche systématique de la littérature jusqu'en 2008.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées y compris pour le diagnostic.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Bonne.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles. Est explicite sur la nature des échantillons (type de matériel biologique).</p>	<p><b>HSV :</b> Le diagnostic des formes atypiques ne devraient pas être uniquement fondé sur le diagnostic clinique (non gradée). La confirmation du diagnostic se fait sur échantillon des lésions. Grade Ib, A (au moins un essai contrôlé randomisé, élevé).</p> <p>Le typage du HSV est recommandé pour tous les patients présentant un premier épisode d'herpès génital. Grade III, B (étude descriptive ; intermédiaire).</p> <p>La PCR HSV est la technique de diagnostic à favoriser. Grade Ib, A (au moins un essai contrôlé randomisé, élevé).</p>	Ne justifie pas explicitement l'intérêt du typage du virus.

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia, European Conference on Infections in Leukemia de 2009 (19)</i></p>			
<p>Recommandations européennes sur la prise en charge des infections notamment à HSV et VZV chez les personnes bénéficiant d'une greffe de cellules souches</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Ne renseigne pas sur l'existence ou non de liens d'intérêts, documente une recherche systématique de la littérature sans préciser la période de recherche.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Faible, n'explique pas la technique appropriée pour le diagnostic des manifestations herpétiques cutanéomuqueuses. Ne grade pas les recommandations pour le diagnostic des infections à VZV.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible, peu détaillée pour le diagnostic.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles.</p>	<p><b>HSV :</b> Le diagnostic des atteintes cutanéomuqueuses par HSV peut être suspecté par l'observation clinique et possiblement confirmé par une technique appropriée. Grade B III (forte à modérée, avis d'experts). La surveillance en routine de la réactivation de HSV par PCR après chimiothérapie ou allogreffe de cellules souches n'est pas nécessaire. Grade C III (évidences insuffisantes, avis d'experts).</p> <p><b>VZV :</b> La PCR VZV est la meilleure technique de diagnostic car elle est très spécifique et très sensible et peut détecter l'ADN viral dans les échantillons de lésions des patients atteints d'une varicelle ou d'un zona (non gradée). La PCR VZV permet de mesurer la virémie chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches, elle permet d'évaluer la quantité d'ADN viral circulant et peut être utile au diagnostic et à l'évaluation de la réponse au traitement des infections viscérales à VZV sans manifestations cutanées (non gradée).</p>	<p>N'explique ni la nature des échantillons biologiques, ni la technique à utiliser pour les confirmations de diagnostic d'herpès cutanéomuqueux.</p> <p>Pour VZV la recommandation n'est pas gradée, le comparateur et les valeurs des performances diagnostiques de la PCR ne sont pas documentés. Les situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée ne sont pas documentées.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Genital herpes: gynaecological aspects</i> de 2008 (18)			
Recommandations canadiennes sur la prise en charge de l'herpès génital	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Mentionne une gestion des liens d'intérêts sans autres précisions, documente une recherche systématique de la littérature sans préciser la période de recherche.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Faible, n'explique pas la technique appropriée pour le diagnostic de l'herpès génital.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible, peu détaillée pour le diagnostic. N'argumente pas explicitement les recommandations.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles.</p>	<p><b>HSV :</b> La recherche du virus devrait être réalisée pour tous les patients chez qui n'a pas été précédemment diagnostiquée une infection à HSV. Elle peut se faire sur des lésions excrétales (vésicules, pustule) (non gradée). Chez les patients présentant des lésions génitales, une recherche du virus doit être réalisée. La technique d'amplification génique est à favoriser (non gradée).</p>	Les recommandations ne sont pas gradées et ne sont pas soutenues par un argumentaire.
<i>Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines</i> de 2010 (20)			
Recommandations des États-Unis pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Ne mentionne pas de gestion des liens d'intérêts, documente une recherche systématique de la littérature sans préciser explicitement la période de recherche.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Faible, n'explique pas le type de matériel biologique à utiliser pour le diagnostic de l'herpès génital, ni les situations cliniques nécessitant le recours à une technique de biologie médicale. Aucune gradation n'est mentionnée.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible, peu détaillée pour le diagnostic. N'argumente pas explicitement les recommandations.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles.</p>	<p><b>HSV :</b> Le diagnostic clinique de l'herpès génital est peu spécifique et peu sensible. La PCR HSV est plus sensible et plus spécifique et est utilisée de manière croissante (non gradée).</p>	La recommandation est peu informative et n'est pas gradée, le niveau d'évidence n'est pas renseigné.

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus de 2007 (21)</i>			
Recommandations suisses pour la prise en charge des infections à VZV	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Ne mentionne pas de gestion des liens d'intérêts, recommandation soutenue financièrement par un laboratoire pharmaceutique, ne documente pas explicitement une recherche systématique de la littérature, grade du niveau de preuve et la force des recommandations.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Faible, n'explique pas les situations cliniques nécessitant le recours à une technique de biologie médicale. Aucune gradation n'est mentionnée pour le diagnostic.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible, peu détaillée pour le diagnostic. N'argumente pas explicitement les recommandations.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles.</p>	<p><b>VZV :</b> La PCR VZV est devenue la méthode de référence pour différents matériels biologiques tel que le LCS et l'humeur aqueuse (non gradé).</p>	Recommandation peu informative, non gradée pour le diagnostic et financée par un laboratoire pharmaceutique.

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<i>Recommendations for the management of herpes zoster de 2007 (22)</i>			
<p>Recommandation de société américaine des maladies infectieuses (IDSA) pour la prise en charge du zona</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Mentionne une gestion des liens d'intérêts, documente une recherche systématique de la littérature sans préciser explicitement la période de recherche, analysée en conférence de consensus.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Faible, n'explique pas les situations cliniques nécessitant le recours à une technique de biologie médicale. Aucune gradation n'est mentionnée pour le diagnostic.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible, peu détaillée pour le diagnostic. N'argumente pas explicitement les recommandations.</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles.</p>	<p><b>VZV :</b> Devant des lésions atypiques, aussi bien chez un patient immunocompétent que chez un patient immunodéprimé, ou bien devant un doute sur le pathogène responsable (HSV ou VZV), une technique de biologie médicale devrait être utilisée. La PCR est la technique la plus sensible et la plus spécifique (non gradée).</p>	<p>Les recommandations ne sont pas gradées et ne sont pas soutenues par un argumentaire.</p>

### 3.3 Synthèse des réponses des parties prenantes

Six des huit parties prenantes sollicitées ont répondu au questionnaire. La Société française de greffe de moelle osseuse et la Société francophone de transplantation n'ont pas répondu. Le CNP de médecine interne a répondu et n'a pas fait part de remarques. La synthèse des réponses des parties prenantes figure ci-après. Cette synthèse est organisée selon les champs abordés dans le questionnaire. Les réponses des parties prenantes figurent *in extenso* en Annexe 2.

#### 3.3.1 HSV

Les principales situations cliniques, mentionnées par les parties prenantes, devant lesquelles la PCR HSV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanéomuqueuses atypiques, 2) les atteintes oculaires pouvant évoquer une infection par HSV (rétinite, kérato-conjonctivite, bilan d'uvéïte), 3) les atteintes neurologiques (encéphalites<sup>7</sup>), 4) les atteintes viscérales.

Les CNP d'infectiologie, de dermatologie et le CNR précisent que la réalisation d'une PCR HSV n'a classiquement pas de pertinence devant des manifestations cutanées typiques. A l'inverse, devant des manifestations atypiques, extensives notamment chez les personnes atopiques ou chez les personnes brûlées, la PCR HSV est indiquée.

Le CNP de dermatologie précise que devant une primo-infection orolabiale, la PCR HSV n'a d'utilité que dans des cas exceptionnels où le diagnostic est difficile. Elle n'a pas d'utilité dans la récurrence d'herpès orolabial. Devant une primo-infection génitale, la PCR HSV est utile au diagnostic différentiel et permet l'instauration du traitement. Devant des récurrences, la PCR HSV n'est utile que si le diagnostic d'herpès n'a pas encore été posé.

Le CNP d'infectiologie précise que les indications de la PCR HSV sont les mêmes chez les patients immunodéprimés (greffés sous biothérapie ou autre immunosuppresseur).

L'ensemble des parties prenantes indique que la positivité du résultat de la PCR HSV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.

Le typage de HSV est mentionné comme utile par l'ensemble des parties prenantes. C'est une aide pour adapter le traitement et la prise en charge du patient, car HSV-1 à un caractère classiquement moins sévère et moins récidivant que HSV-2 notamment dans les atteintes génitales.

La PCR HSV peut être réalisée sur sang, liquide cébrospinal (LCS), écouvillonnage de lésions (matériel cellulaire et liquide de bulle ou de vésicule), humeur aqueuse ou vitrée, biopsie, liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA).

Le résultat rendu est qualitatif ; et selon le CNP d'ophtalmologie, le résultat est idéalement quantitatif sur les liquides biologiques.

#### 3.3.2 VZV

Les principales situations cliniques, mentionnées par les parties prenantes, devant lesquelles la PCR VZV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanées atypiques, 2) les atteintes oculaires (rétinite, kérato-conjonctivite, autres inflammations oculaires), 3) les atteintes viscérales (pulmonaires, hépatiques, pancréatiques).

Le CNP de dermatologie et le CNR précisent que la PCR n'est pas utile devant les présentations classiques de la varicelle et du zona. L'examen clinique suffit dans la très grande majorité des cas. Un éventuel diagnostic différentiel est à envisager devant un zona du visage ou de la région anogénitale et devant un herpès simplex zostérisiforme.

<sup>7</sup> Le diagnostic des encéphalites herpétiques a été traité dans un précédent rapport d'évaluation (5).

La PCR VZV peut être réalisée sur sang, LCS, écouvillonnage de lésions (matériel cellulaire du liquide de bulle ou de vésicule), humeur aqueuse ou vitrée, larme, LBA. Le CNP d'ophtalmologie indique que la technique est à « adapter » en fonction du type d'échantillon biologique ; en effet, les fluides oculaires peuvent contenir des « inhibiteurs de PCR ».

L'ensemble des parties prenantes indique que la positivité du résultat de la PCR VZV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.

Par ailleurs, le CNP d'infectiologie indique que pour les deux examens (PCR HSV, PCR VZV), le laboratoire doit se soumettre à une évaluation externe de qualité.

### 3.4 Conclusions des réponses des parties prenantes

Au total, les positions des parties prenantes s'avèrent :

- être homogènes entre elles avec la littérature analysée et avec la demande ;
- être en faveur de la détection du génome de HSV et VZV par amplification génique devant de présentation clinique atypique ou de diagnostic difficile.

Plus précisément, pour le HSV :

- Les principales situations cliniques dans la population générale, devant lesquelles la PCR HSV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanéomuqueuses atypiques, 2) les atteintes oculaires, 3) les atteintes neurologiques, 4) les atteintes viscérales.
- La positivité du résultat de la PCR HSV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.
- Le typage HSV-1, HSV-2 présente un intérêt pour le suivi du patient (caractère récidivant et de gravité avec HSV-2).
- Pour l'herpès oro-labial, la PCR HSV présente un intérêt en primo-infection seulement devant un diagnostic difficile et n'a pas d'utilité dans les récurrences.
- Devant une primo-infection génitale, la PCR HSV est utile au diagnostic différentiel et permet l'instauration du traitement. Devant des récurrences, la PCR HSV n'est utile que si le diagnostic n'a pas encore été posé.
- La PCR HSV peut être notamment réalisée sur sang, LCS, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée, LBA. Le résultat rendu est qualitatif.
- Les indications de la PCR HSV sont les mêmes chez les patients immunodéprimés.

Et pour le VZV :

- Les principales situations cliniques dans la population générale, devant lesquelles la PCR VZV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanées atypiques, 2) les atteintes oculaires, 3) les atteintes viscérales.
- La positivité du résultat de la PCR VZV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté. Le résultat rendu est qualitatif.
- La PCR VZV n'est pas utile devant les présentations classiques comme la varicelle et le zona, sauf cas particulier comme un zona du visage ou de la région ano-génitale et l'herpès simplex zostérisiforme.
- La PCR VZV peut être réalisée sur sang, LCS, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée, larme, LBA. La technique doit être validée sur les différents types d'échantillon biologique.

Les laboratoires qui pratiquent ces tests diagnostiques doivent se soumettre à une évaluation externe de qualité.



## Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la CNAMTS a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale concernant le diagnostic des infections à *Herpesviridae* : HSV, VZV devant des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires.

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique et la position des organismes professionnels.

La synthèse des données est la suivante :

- les sept recommandations de bonnes pratiques sélectionnées sont fondées sur des études de niveau de preuve intermédiaire à faible ou sur avis d'experts, ou ne sont pas gradées. Elles retiennent toutes l'utilisation de l'amplification génique (PCR) pour le diagnostic des infections liées aux *Herpesviridae* : HSV, VZV dans la population générale (cf. chapitre 3.1) ;
- les points de vue des parties prenantes sont homogènes et plaident également pour l'utilisation de l'amplification génique (PCR) pour le diagnostic des infections liées aux *Herpesviridae* : HSV, VZV dans la population générale (cf. chapitre 3.3).

Au total, il y a donc homogénéité entre la demande et les données recueillies au cours de ce travail (analyse critique de la littérature synthétique et position argumentée des organismes professionnels), en faveur de l'intérêt de la recherche du génome de HSV, VZV par amplification génique (PCR) dans la population générale.

De manière plus précise, la HAS conclut que la recherche par amplification génique (PCR) d'*Herpesviridae* HSV et VZV, trouve sa place dans les situations où le diagnostic est difficile. Ainsi :

- la PCR HSV est indiquée devant des atteintes atypiques cutanéomuqueuses et oculaires, ainsi que dans les rares cas d'atteintes viscérales. Le typage HSV-1, HSV-2 présente un intérêt pour le suivi des patients, notamment devant des atteintes ano-génitales ;
- la PCR VZV est indiquée devant des atteintes atypiques cutanées et oculaires, ainsi que dans les rares cas d'atteintes viscérales. Elle est en particulier utile devant un zona du visage ou de la région génitale ou devant un herpès zostérisiforme ;
- le prélèvement dépend de l'atteinte (en particulier sang, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée) et le résultat est qualitatif. La positivité du résultat de la PCR HSV ou VZV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.



## Annexe 1. Recherche documentaire

### Source d'informations

#### Bases de données bibliographiques automatisées

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- BDSB Banque de données en santé publique
- Science Direct (Elsevier)
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis)
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

#### Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
HSV VZV Recommandations		01/2005-09/2015	57
Etape 1	"Herpesviridae"[Majr:NoExp] OR "Herpesviridae Infections"[Majr:NoExp] OR "Varicellovirus"[Majr] OR "Herpes Zoster"[Majr:NoExp] OR herpes Or varicella-zoster Or chickenpox [title] Title		
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		

Nombre total de références obtenues

57

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet :

*Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.*

Les bibliographies des articles sélectionnés ont été exploitées. Une veille bibliographique a été maintenue jusqu'en décembre 2015

Les sites internet internationaux suivants ont été explorés :

*Adelaide Health Technology Assessment*

*Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*

*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*

*Agency for Healthcare Research and Quality*

*Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse*

*Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network*

*Alberta Heritage Foundation for Medical Research*

*American College of Physicians*

*American College of Surgeons*

*American Medical Association*

*Australian Government - Department of Health and Ageing*  
*Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*  
*Bibliothèque médicale Lemanissier*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*  
*Centers for Disease Control and Prevention*  
*California Technology Assessment Forum*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé*  
*CISMeF*  
*CMAInfobase*  
*Collège des médecins du Québec*  
*Cochrane Library Database*  
*Centre for Review and Dissemination databases*  
*Department of Health (UK)*  
*ECRI Institute*  
*Encephalitis Society*  
*Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision*  
*European Federation of Neurological Societies*  
*Euroscan*  
*GIN (Guidelines International Network)*  
*Haute Autorité de santé*  
*Horizon Scanning*  
*Institute for Clinical Systems Improvement*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*  
*Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*  
*Iowa Healthcare collaborative*  
*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*  
*National Horizon Scanning Centre*  
*National Health and Medical Research Council*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence*  
*National Institutes of Health*  
*New Zealand Guidelines Group*  
*Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*  
*Singapore Ministry of Health*  
*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*  
*World Health Organization*

## Annexe 2. Réponses des parties prenantes

### ► Lettre d'introduction au questionnaire

# QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULE

EVALUATION DE L'AMPLIFICATION GENIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES  
INFECTIONS A HERPESVIRIDAE (VIRUS HERPES SIMPLEX, ET VARICELLE-ZONA)  
EN VUE DE SON INSCRIPTION A LA NABM

## MANIFESTATIONS CUTANEOMUQUEUSES ET OCULAIRES

**Octobre 2015**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette évaluation ainsi que pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

**L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la, la PCR HSV et la PCR VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* devant des manifestations cutanées, génitale, oculaires. Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale.**

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les recommandations sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veuillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Le champ des encéphalites à HSV et VZV a déjà été traité dans un travail précédent. Le champ des atteintes chez les personnes vivant avec le VIH est traité dans le travail simultané et le questionnaire associé. Le champ de transmission mère-enfant (CMV et HSV-VZV) sera traité dans un travail ultérieur.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **09/11/2015** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

► Réponses du CNP de dermatologie

1

## RAPPORT HAS Haute Autorité de Santé

Remarques générales :

Je ne possède qu'une expertise pour les *moyens diagnostiques des lésions muco-cutanées par HSV et VZV*. Je ne me sens donc pas assez « expert » pour m'exprimer valablement sur les questions qui touchent le CMV, les atteintes ophtalmologiques et neurologiques des virus HSV et VZV.

L'auteur du rapport fait à juste titre mention de l'absence :

- d'études comparatives entre les différentes méthodes diagnostiques pour les lésions cutanées. Il faut savoir que la PCR reste évidemment une méthode de référence en termes de sensibilité et de spécificité sans faille. Néanmoins, cette méthode ne fournit aucune information sur une localisation anatomique, même si elle est réalisée de manière quantitative. Les méthodes comme l'immunohistochimie sur frottis de Tzanck, pour rapidement distinguer l'HSV-1, l'HSV-2 et le VZV, l'immunohistochimie et l'hybridation in situ sur prélèvement biopsique fixé au formol et enrobé de paraffine et la culture virale avec une identification par immunofluorescence.
- d'études d'évaluation comparative en termes de rapport efficacité/cout, tout en sachant que ce rapport est évidemment dépendant des manières de remboursement, spécifique à chaque pays.
- d'études évaluant la pertinence et la relevance de ces tests diagnostiques dans la pratique quotidienne.
- d'études en termes de rapidité de réponse de ces diverses techniques
- d'études sur les indications précises de ces diverses techniques.
- d'études sur la disponibilité de ces divers tests pour les praticiens extra-hospitaliers.

Contrairement aux études sur les médicaments, l'absence de sponsors et de moyens financiers adéquats nécessaires, on ne verra jamais le jour des études avec une rigueur requise dans les études sur les médicaments.

Il est donc clair que pour répondre aux questions posées, il faut se baser sur des recommandations et sur l'avis des experts. Même les recommandations ne sont pas une source fiable, comme le montre l'auteur du rapport, car le but principal est de fournir des lignes de conduite sur la prise en charge et le traitement. Au sein de ces groupes qui écrivent ces recommandations, il n'existe jamais des experts purement « diagnostiques ».

Les réponses qui suivent sont donc basées sur une longue expérience clinique ainsi que sur des publications personnelles dans ce domaine.

Prof Dr Arjen F. Nikkels MD, PhD  
Chef de Service  
Service Universitaire de Dermatologie  
CHU du Sart Tilman  
Université de Liège  
B-4000 Liège, Belgique

## Evaluation de l'amplification génique pour le diagnostic des herpesviridae (HSV et VZV) devant des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires

### A - PCR HSV

*A1 : Dans le champs des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?*

Devant une présentation clinique typique :

- Primo-infection orolabiale : uniquement utile si diagnostic différentiel difficile, souvent un frottis suffit, la PCR HSV n'a d'utilité que dans des cas exceptionnels
- Herpès orolabial récidivant : la PCR HSV n'a aucune utilité, l'examen clinique et l'anamnèse suffisent, en cas de doute, un frottis suffit.
- Primo-infection génitale : PCR HSV est utile : dans le diagnostic différentiel et afin de savoir s'il s'agit d'un herpès génital à HSV-1 ou HSV-2, le premier nettement moins sévère et moins souvent récidivant (important pour la qualité de vie pour le patient), afin d'avoir une preuve d'infection par HSV pour pouvoir demander un traitement suppressif par aciclovir).
- Herpès génital récidivant : PCR HSV uniquement utile lorsque le diagnostic n'est pas encore posée.

*A2 : Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?*

L'écouvillonnage pour la PCR peut être réalisé sur les trois milieux. Vu que les virus HSV et VZV sont intimement liés à leur cellule hôte, il est primordial de récolter du matériel cellulaire et non seulement du liquide de bulle ou de vésicule.

*A3 : Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?*

Qualitatif est suffisant

*A4 : Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1.*

L'impact sur la prise en charge est l'importance de pouvoir traiter le patient efficacement et adéquatement pour la maladie dont il souffre. (Eviter des traitements/frais inutiles).

*A5 : Existe-t-il un intérêt au typage de HSV, HSV-1 HSV-2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ?*



Le typage HSV-1 et HSV-2 est important pour le devenir du patient, car un herpès génital à HSV-1 est moins sévère et moins souvent récidivant en général par rapport à un herpès génital à HSV-2.

*A6 : A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations ?*

Non

## B - PCR VZV

*B1 : Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?*

La PCR n'est pas utile devant les présentations classiques comme la varicelle et le zona. L'examen clinique suffit dans la très grande majorité des cas. Un éventuel diagnostic différentiel à envisager devant un zona du visage ou de la région ano-génitale est l'herpès simplex zostérisiforme. Selon les données de la littérature, le diagnostic serait erroné entre 4 à 20% des cas.

*B2 : Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?*

L'écouvillonnage pour la PCR peut être réalisé sur les trois milieux. Vu que les virus HSV et VZV sont intimement liés à leur cellule hôte, il est primordial de récolter du matériel cellulaire et non seulement du liquide de bulle ou de vésicule.

*B3 : Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?*

Quantitatif est suffisant

*B4 : Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1.*

L'impact sur la prise en charge est l'importance de pouvoir traiter le patient efficacement et adéquatement pour la maladie dont il souffre. (Eviter des traitements/frais inutiles).

*B5 : A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations ?*

Non

Ci dessous vous trouverez certaines recommandations concernant les méthodes diagnostiques pour les lésions muco-cutanées des virus HSV-1, HSV-2 et VZV telles que nous les utilisons au CHU de Liège, Belgique.

Recommandations de techniques diagnostiques en fonction des présentations muco-cutanées cliniques habituelles des HSV-1 et -2

	Examen clinique	Prise de sang	Ecouvillon Culture virale PCR	Frottis de Tzanck PAS, PMS IHC	Biopsie cutanée H/E IHC HS
Primo-infection orolabiale	1 ère approche	Recherche d'une séroconversion HSV non-spécifique (ou spécifique, études épidémiologiques) (permet recherche des agents viraux et bactériens pertinents dans le diagnostic différentiel)	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Herpès orolabial récurrent	1 ère approche - Récidivant - Prodrome - Même site - Même sévérité - Même facteur déclenchant	NA	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Primo-infection génitale	1 ère approche (anamnèse, contact sexuel suspect)	Uniquement si possibilité de sérologie type spécifique Utile dans le pronostic, l'herpès génital à HSV-1 étant moins sévère et récidive moins souvent que celui à HSV-2)	Utile (en vue d'un remboursement)	Utile (en vue d'un remboursement)	Exception
Herpès génital récurrent	1 ère approche - Récidivant - Prodrome - Même site - Même sévérité - Même facteur déclenchant	NA	Utile lors d'une première visite	Utile lors d'une première visite	Exception

Recommandations de techniques diagnostiques en fonction des présentations muco-cutanées cliniques atypiques des virus HSV-1, HSV-2 et VZV

	Examen clinique	Prise de sang	Ecouvillon Culture virale PCR	Frottis de Tzanck PAS, PMS IHC	Biopsie cutanée H/E IHC HS
Réactions folliculaires HSV ou VZV	1 ère approche	Inutile	Uniquement si présence simultanée de lésions vésiculeuses/pustuleuses	Uniquement si présence simultanée de lésions vésiculeuses/pustuleuses	1 er choix, avec IHC
Réactions verruqueuses HSV ou VZV	1 ère approche	Inutile	Uniquement si présence simultanée de lésions ulcérées Culture virale ou PCR pour séquençage en cas de résistance thérapeutique	Uniquement si présence simultanée de lésions ulcérées	1 er choix, avec IHC Ac anti IE de préférence
Réactions lichenoides HSV ou VZV	1 ère approche	Inutile	NA	NA	1 er choix, avec IHC
Réactions granulomateuses HSV ou VZV	1 ère approche	Inutile	NA	NA	1 er choix, avec IHC Ac anti gp de surface de préférence

En jaune: technique diagnostique de premier choix, En rose: technique diagnostique de second choix, NA: Pas d'application, Ac: anticorps, gp: glycoprotéine, IE: Immediate early

Recommandations de techniques diagnostiques en fonction des présentations muco-cutanées cliniques habituelles du VZV

	Examen clinique	Prise de sang	Ecouvillon Culture virale PCR	Frottis de Tzanck PAS, PMS IHC	Biopsie cutanée H/E IHC HIS
Varicelle	1 ère approche	Recherche d'une séroconversion VZV	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Breakthrough varicella	1 ère approche Post vaccinale	Inutile sauf si souhait recherche de la souche vaccinale sur sang par PCR	PCR pour la recherche de la souche vaccinale sur lésion	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Varicelle récurrent (Exceptionnel)	1 ère approche	Inutile	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Herpes zoster	1 ère approche	Inutile	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception
Herpes zoster récurrent (Exceptionnel)	1 ère approche	Inutile	Uniquement si doute diagnostique	Uniquement si doute diagnostique	Exception

Recommandations de techniques diagnostiques en fonction des méthodes de prélèvement

Méthode	Elisa	Coloration histochimique	IHC	ISH	In situ PCR (technique non-effectuée en routine)	PCR	Culture virale
Prise de sang	Recherche d'une séroconversion	NA	NA	NA	NA	Recherche d'une virémie	NA
Frottis de Tzanck	NA	PAS ou PMS Mise en évidence des cellules cytopathiques Ne distingue pas les HSV-1, 2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	NA	NA
Ecouvillon	NA	NA	NA	NA	NA	Oui	Oui . Détection des antigènes viraux par immunofluorescence Etudes de susceptibilité aux antiviraux. Etudes des résistances
Biopsie cutanée	NA	H/E, PAS ou PMS Mise en évidence des cellules cytopathiques Ne distingue pas les HSV-1, 2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	Après extraction des acides nucléiques du bloc paraffiné. Distingue spécifiquement les HSV-1, -2 et VZV	NA



## Recommandations en termes de méthodes de prélèvement en fonction du stade principal des lésions muco-cutanées à HSV-1, HSV-2 et VZV

Stade de la lésion muco-cutanée	Ecouvillon	Frottis de Tzanck	Biopsie cutanée	Sérologie
Erythémateux/ Papuleux	NA	NA	1 er choix	NA
Vésiculeux/ Pustuleux	1 er choix	1 er choix	2 ème choix	NA
Crouteux	NA	NA	A récolter et puis fixer	NA
Ulceré	1 er choix	1 er choix	2 ème choix	NA
Hyperkératosique	NA	NA	1 er choix	NA
Folliculaire	NA	NA	1 er choix	NA

NA: pas d'application

## Recommandations en termes de la meilleure réalisation de prélèvements afin de pouvoir mettre en évidence les virus HSV-1, HSV-2 et VZV dans les lésions muco-cutanées

Technique	Recommandations pratique
Frottis de Tzanck	Pour lésions muco-cutanées ulcérées. En présence d'une lésion vésiculeuse ou pustuleuse, il convient d'abord d'enlever le toit de la lésion à l'aide d'une lame de scalpel. Ensuite le scalpel est utilisé pour bien racler les bords et éventuellement le fond de la lésion. Le matériel récolté sera ensuite mis sur une lame de verre et étalée à l'aide d'une autre lame en effectuant des mouvements rotatoires. Idéalement, 4 lames seront préparées pour l'examen cytogique – une pour après coloration histochemique et trois pour après immunohistochemie.
Ecouvillon	L'écouvillon doit également être bien frotté en effectuant des mouvements de rotation contre les bords et le fond d'une lésion, après avoir enlevé le toit de la lésion si nécessaire à l'aide d'une lame de scalpel. Ensuite l'embout doit être mis dans un milieu de transport selon les recommandations du fabricant.
Biopsie cutanée	D'abord il convient de réaliser une desinfection locale avant de procéder à l'anesthésie locale par xylocaïne avec ou sans adrénaline. Ensuite le prélèvement est réalisé par biopsie-punch ou par biopsie exérèse. Idéalement le prélèvement se réalise sur le bords de la lésion. Ensuite le prélèvement est mis dans un liquide de transport (formaldehyde, liquide de Bouin) avant l'envoi au laboratoire. Après enrobage dans la paraffine, idéalement, 4 lames seront préparées pour l'examen cytogique – une pour après coloration histochemique et trois pour après immunohistochemie.

## Références:

- Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996a;9:361-81.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus: overview and clinical manifestations. *Semin Dermatol* 1996b;15(2 Suppl 1):4-7.
- Baalbaki SA, Malak JA, al-Khars MA, Natarajan S. Granulomatous vasculitis in herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 1994;33:268-9.
- Bisaccia E, Scarborough DA, Carr RD. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scars. *Arch Dermatol* 1983;119:788-9.
- Cunnigham A, Griffiths P, Leone P, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. *J Clin Virol* 2012;53:6-11.
- El Hayderi L, Raty I, Failla V, Caucanas M, Paurobally D, Nikkels AF. Severe herpes simplex virus type-1 infections after dental procedures. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2011;16:15-8.
- El Hayderi L, Caucanas M, Nikkels AF. Herpes simplex virus infections of the nipple. *The Open Dermatology Journal* 2012;6:29-32.
- El Hayderi L, Nikkels AF. Severe cutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus lesions. *Expert Review Dermatology* 2012;7:1-10.
- El Hayderi L, Nikkels AF. Dermatological manifestations of varicella. In: *Advances in medicine and biology*, Leon V Berhardt, vol 67, Nova publisher USA, 2013, 95-109.
- El Hayderi L, Delvenne P, Rompen E, Senterre IM, Nikkels AF. Herpes simplex virus reactivation and dental procedures. *Clinical Oral Investigation* 2013;17:1961-4.
- El Hayderi L, Paurobally D, Fassotte MF, Andre J, Arrese JE, Sadzot-Delvaux C, Ruebben A, Nikkels AF. Herpes simplex virus type 1 and pyogenic granuloma: a vascular endothelial growth factor-mediated association? *Case Reports in Dermatology* 2013;5:236-43.
- El Hayderi L, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Hair loss after varicella zoster virus infection. *Case Reports in Dermatology* 2013;5:43-7.
- El Hayderi L, Nikkels AF. Infections par les virus herpes simplex 1 et 2. In: *Dermatologie infectieuse*, Ed: M Mokni et al, Elsevier, 2014 ch 2:5-14.
- El Hayderi L, Nikkels AF. Infections par le virus de la varicella et du zona. In: *Dermatologie infectieuse*, Ed: M Mokni et al, Elsevier, 2014. ch 3:15-21.
- El Hayderi L, Bontemps S, Nikkels-Tassoudji N, Arrese JE, Seidel L, Meex C, Nikkels AF. Satellite lesions accompanying herpes zoster; a new prognostic sign for high-risk zoster. *Br J Dermatol* 2015;172:1530-4.
- El Hayderi L, Bontemps S, Meex C, Nikkels AF. Absence of varicella zoster virus reactivation after infliximab administration for plaque psoriasis. *Dermatology* 2015;230:282-4.
- El Hayderi L, Libon F, Nikkels-Tassoudji N, Ruebben A, Dezfoulian B, Nikkels AF. Zosteriform dermatoses. *Global Dermatology* 2015;2:163-73.
- Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:625-30.
- Gershon AA. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. *Herpes* 2001;8:32-6.
- Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and

epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* 2010;48:S2-S7.

Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:728-43.

Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb Clin Neurol* 2014;123:265-83.

Nikkels AF, Hermanns-Lé T, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Le diagnostic des infections cutanées par HSV et VZV. *Rev Med Liège* 1993;48:401-5.

Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Delvenne P, Rentier B, Piérard GE: Comparative immunohistochemical study of herpes simplex and varicella-zoster infections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:121-6.

Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Rentier B, Piérard GE: Localization of varicella-zoster virus nucleic acids and proteins in human skin. *Neurology* 1995;45(12 Suppl 8):S47-9.

Nikkels AF, Debrus S, Delvenne S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Rentier B, Piérard GE. Viral glycoproteins in herpesviridae granulomas. *Am J Dermatopathol* 1994;16: 588-92.

Nikkels AF, Debrus S, Sadzot-Delvaux C, Piette J, Rentier B, Piérard GE. Immunohistochemical identification of varicella-zoster virus gene 63-encoded protein (IE63) and late (gE) protein on smears and cutaneous biopsies: implications for diagnostic use. *J Med Virol* 1995;47:342-7.

Nikkels AF, Piérard GE. Herpes viridae granulomas. *Eur J Dermatol* 1996;6:394.

Nikkels AF, Arrese J, Piérard GE. Granuloma tuberculoide post-herpetico en un paciente con leucemia linfocítica crónica. *Med Cutan ILA* 1996;6: 394.

Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, Debrus S, Piette J, Rentier B, Lipcsei G, Quatresooz P, Piérard GE. Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol* 1996;49:243-8.

Nikkels AF, Piérard GE: Hair follicle involvement in herpes zoster. *Virchows Arch* 1997;430:510-1.

Nikkels AF, Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Low-productive alpha-herpesviridae infection in chronic lichenoid dermatoses. *Dermatology* 1998;196:442-6.

Nikkels AF, Piérard GE. Are granulomatous reactions in old zoster lesions due to an immune response to varicella zoster virus envelope glycoproteins? *Clin Exp Dermatol* 1998;23:237-8.

Nikkels AF, Piérard GE. Chronic herpes simplex virus type 1 glossitis in an immunocompromised man. *Br J Dermatol* 1999;140:343-6.

Nikkels AF, Piérard GE. Shingles developing within recent surgical scars. *J Amer Acad Dermatol* 1999;41:309-11.

Nikkels AF, Piérard GE. Oral antivirals revisited in the treatment of herpes zoster: what do they accomplish? *Am J Clin Dermatol* 2002;3:591-8.

Nikkels AF, Piérard GE. Current treatments of muco-cutaneous herpes simplex virus infections. *Curr Med Chem- Anti-infective agents* 2002;1:83-98.

Nikkels AF, Piérard GE. Treatment of muco-cutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:475-87.

Nikkels AF, Simonart T, Kentos A, Liesnard C, Sadzot-Delvaux C, Feremans W, Piérard GE. Atypical recurrent varicella in 4 patients with hemopathies. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:442-7.

Nikkels AF, Sadzot-Delvaux C, Piérard GE. Absence of ICAM-1 expression in varicella zoster virus infected keratinocytes during herpes zoster. Another immune evasion strategy ? *Am J Dermatopathol* 2004;28:27-32.

Nikkels AF, Beauthier F, Quatresooz P, et al. Fatal herpes simplex infection in Darier disease under corticotherapy. *Eur J Dermatol* 2005;15:293-7.

Nikkels AF, Delbecq K, Pierard GE, Wienkotter B, Schalasta G, Enders M. Distribution of varicella-zoster virus DNA and gene products in tissues of a first-trimester varicella-infected fetus. *J Infect Dis* 2005;191:540-5.

Nikkels AF, Delvenne P, Herfs M, et al. Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatides. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:163-8.

Rübben A, Baron JM, Grussendorf-Conen EI. Routine detection of herpes simplex virus and varicella zoster virus by polymerase chain reaction reveals that initial herpes zoster is frequently misdiagnosed as herpes simplex. *Br J Dermatol* 1997;137:259-61.

► Réponses du CNP d'ophtalmologie

## A - PCR HSV

**Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

**A1**

*Réponse : Toute inflammation oculaire pouvant évoquer, de près ou de loin, le HSV comme agent causal, car méconnaître le diagnostic peut s'avérer gravissime pour le pronostic visuel en cas de retard diagnostic, a fortiori si des corticoïdes sont utilisés sans couverture antivirale adaptée.*

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

**A2**

*Réponse : Humeur aqueuse ou vitrée ou grattage conjonctival ou écouvillonnage cornée ou prélèvement de larmes (fonction du tableau clinique et du prélèvement possible), voire LCR si infection rétinienne suspectée (localisation méningitique fréquemment associée).*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**A3**

*Réponse : Qualitatif au minimum, idéalement quantitatif dans les prélèvements endoculaires (copie de génomes/ml).*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

**A4**

*Réponse : Si positif dans le prélèvement oculaire, infection à traiter rapidement avec des antiviraux adaptés.  
Si charge haute dans le LCR, argument de plus pour traiter, même si prélèvement oculaire négatif (faux négatif possible).*

**Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)**

**A5**

*Réponse : HSV1 surtout pour les infections oculaires (HSV2 possible chez l'enfant, et/ou fortement immunodéprimé).*



**A6** **A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires, transmission mère-enfant, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

*Réponse : Quid des paralysies faciales et cophoses attribuées (attribuables) à une réactivation à HSV ? Quels prélèvements possibles et pertinents ??*

## **B - PCR VZV**

**B1** **Dans le champ des atteintes cutanées et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

*Réponse : Toute inflammation oculaire pouvant évoquer, de près ou de loin, le VZV comme agent causal, car méconnaître le diagnostic peut s'avérer gravissime pour le pronostic visuel en cas de retard diagnostique, a fortiori si des corticoïdes sont utilisés sans couverture antivirale adaptée.*

**B2** **Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?**

*Réponse : Humeur aqueuse ou vitrée ou grattage conjonctival ou écouvillonnage cornée ou prélèvement de larmes (fonction du tableau clinique et du prélèvement possible), voire LCR si infection rétinienne suspectée (localisation méningitique fréquemment associée)*

**B3** **Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

*Réponse : Qualitatif au minimum, idéalement quantitatif dans les prélèvements endoculaires (copies de génome/ml).*

**B4** **Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

*Réponse : Si positif dans le prélèvement oculaire, infection à traiter rapidement avec des antiviraux adaptés. Si charge haute dans le LCR, argument de plus pour traiter, même si prélèvement oculaire négatif (faux négatif possible).*

**B5** **A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, oculaires, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

*Réponse : -*

## REMARQUES LIBRES

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR HSV, VZV dans le diagnostic des manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires... ?**

**R1**

*Réponse :*

*Eviter de prélever dans l'œil immédiatement après l'utilisation de colorants (fluorescéine) ou anesthésiques topiques, car interférence avec l'étape d'amplification  
Attention aux inhibiteurs de PCR dans les fluides oculaires (techniques à adapter).*

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre... ) ?**

**R2**

*Réponse :*

*Insister sur la notion que HSV = 1<sup>ere</sup> cause de cécité (unilatérale) acquise d'origine infectieuse dans les pays européens*

*Insister sur la notion que HZO = 20% de toutes les localisations de zona à lui tout seul, et quand HZO, 50% de complications oculaires, dont 10% de sévères...*

► Réponse du CNP de médecine interne

## A - PCR HSV

**A1** Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**A2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**A3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**A4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**A5** Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**A6** A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires, transmission mère-enfant, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.



## B - PCR VZV

**B1** Dans le champ des atteintes cutanées et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**B2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**B3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

Réponse : Pas de remarque sur le texte

**B5** A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, oculaires, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR HSV, VZV dans le diagnostic des manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires... ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

**R2** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse : Pas de remarque sur le texte.

► Réponses de la Société française de biologie clinique

## A - PCR HSV

**Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

Réponse :

- A1** Diagnostic de rétinite herpétique.  
Diagnostic de kérato-conjonctivite herpétique.  
Diagnostic d'infection néonatale avec manifestation cutanéomuqueuse (local et bilan d'extension).  
Diagnostic d'herpès génital chez la femme enceinte.  
Diagnostic d'infection herpétique chez le sujet immunodéprimé (manifestation cutanée ± extension viscérale).  
Indication également lors de suspicion de résistance à un traitement antiherpétique.

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

Réponse :

- A2** Humeur aqueuse pour rétinite.  
Frottis conjonctival pour kérato-conjonctivite.  
Ecouvillonnage de lésions cutanées ou muqueuses, sérum, liquide cébrospinal (LCS) lors de suspicion d'infection néonatale.  
Ecouvillonnage génital chez la femme enceinte.  
Ecouvillonnage de lésion cutanée ou muqueuse, et autres prélèvements fonction clinique chez le sujet immunodéprimé.

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

- A3** Réponse :  
Qualitatif sauf liquide de lavage broncho-alvéolaire.

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

- A4** Réponse :  
Rétinite herpétique : traitement puis prophylaxie de la réactivation.  
Kérato-conjonctivite herpétique : traitement puis prophylaxie de la réactivation.  
Diagnostic d'infection néonatale avec manifestation cutanéomuqueuse : traitement.  
Diagnostic d'herpès génital chez la femme enceinte : traitement mère, changement mode accouchement si primo-infection maternelle selon le terme et le moment de la

*contamination, traitement de l'enfant dès la naissance.*

*Diagnostic d'infection herpétique chez le sujet immunodéprimé (manifestation cutanée ± extension viscérale) : traitement puis prophylaxie si nécessaire.*

*Suspicion de résistance à un traitement antiherpétique : analyse phénotypique et/génomique de la résistance puis adaptation thérapeutique.*

**A5**

**Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)**

*Réponse :*

*Herpès génital.*

*Recherche de résistance aux antiviraux.*

**A6**

**A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires, transmission mère-enfant, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

*Réponse :*

*1- Chez le sujet immunodéprimé :*

*Sérum lors d'infections viscérales (hépatites, pneumopathies, ..).*

*Biopsie hépatique (hépatite herpétique).*

*Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) (pneumopathie).*

*2- Chez la femme enceinte :*

*Sérum pour rechercher une infection généralisée.*

## **B - PCR VZV**

**B1**

**Dans le champ des atteintes cutanées et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

*Réponse :*

*Diagnostic d'uvéite ou rétinite à VZV.*

*Diagnostic de kérato-conjonctivite VZV.*

*Diagnostic différentiel d'infection à VZV et à HSV lors d'une manifestation cutanée atypique.*

**B2**

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?**

*Réponse :*

*Diagnostic d'uvéite ou rétinite à VZV : humeur aqueuse ou vitrée.*

*Diagnostic de kérato-conjonctivite VZV : larmes ou écouvillonnage de cornée.*

*Diagnostic différentiel d'infection à VZV et à HSV lors d'une manifestation cutanée atypique : écouvillonnage lésions ou ponction liquide vésicules.*

**B3** | **Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

Réponse :

Quantitatif sauf vésicules, écouvillonnage de cornée.

**B4** | **Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

Réponse :

Dans tous les cas, mise en place d'un traitement antiviral spécifique.

**B5** | **A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, oculaires, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

Réponse :

Infection viscérale en particulier chez le sujet immunodéprimé (mais également varicelle chez la femme enceinte, l'adolescent et l'adulte) : sérum (pour prouver l'infection systémique), pneumonie (LBA), hépatite (biopsie hépatique).

## REMARQUES LIBRES

**R1** | **Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR HSV, VZV dans le diagnostic des manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires... ?**

Réponse :

Non.

**R2** | **Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

Réponse :

Oui, des modifications faites à la main sur la version PDF imprimée. Je vais les scanner et vous les faire parvenir par message électronique.

► Réponses du Centre national de référence CMV-HSV-VZV

## A - PCR HSV

**Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

**A1**

*Réponse : atteinte cutanéomuqueuse typique: non ; atypique : oui (par exemple panaris herpétique ou lésion torpide, croûteuse, bulleuse, nécrotique...).*

*Atteinte oculaire : oui, neurologique : oui.*

*Commentaire : (réf. PILLY 2014) la détection d'ADN par PCR est une technique hautement sensible, et de spécificité absolue. Elle est très utile dans les lésions atypiques ou en cours d'évolution vers le stade de croûtes. En termes de prévention : la pratique de prélèvements génitaux à la recherche d'une excrétion asymptomatique en cours de grossesse n'est plus recommandée qu'au moment du travail.*

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

**A2**

*Réponse : humeur aqueuse, écouvillonnage de cornée, croûtes écouvillonnage de lésions, biopsies. Les écouvillons doivent être déchargés en milieu de transport adéquat pour assurer la bonne conservation de l'ADN pendant le transport.*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**A3**

*Réponse : qualitatif*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

**A4**

*Réponse : administration d'un traitement antiviral si positivité.*

**Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)**

**A5**

*Réponse : oui, durée de la symptomatologie différente, risque de récurrence différent.*

**A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires, transmission mère-enfant, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

**A6**

*Réponse : PCR sur sang total en cas de suspicion d'hépatite herpétique.*

## B - PCR VZV

**B1** Dans le champ des atteintes cutanées et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

*Réponse : atteinte cutanée atypique, zona ophtalmique. Pas d'intérêt si manifestation clinique classique.*

**B2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?

*Réponse : écouvillonnage de lésions cutanées, humeur aqueuse, écouvillonnage de cornée, vitré.*

**B3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

*Réponse : qualitatif.*

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

*Réponse : prise en charge thérapeutique en fonction de l'état clinique, d'éventuels facteurs de risque surajoutés et de la localisation de l'infection.*

**B5** A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, oculaires, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?

*Réponse : PCR sur prélèvements respiratoires profonds (LBA), PCR sur sang total en cas d'infection persistante, en particulier chez le sujet âgé ou les patients très immunodéprimés une virémie leucocytaire prolongée peut être mise en évidence et justifier un traitement par voie générale IV.*

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR HSV, VZV dans le diagnostic des manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires... ?

*Réponse : non.*

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Réponse :*

**R2**

*Dans les références :*

*Vous pouvez citer en référence l'article de l'EMC pédiatrique sur herpès simplex qui est désormais disponible en ligne depuis le 18 novembre 2015.*

*Et ajouter le PILLY 2014 pour les différents chapitres, puisqu'il s'agit de l'ouvrage de référence du Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales.*



► Réponses du CNP d'infectiologie

## A - PCR HSV

**Dans le champ des atteintes cutanéomuqueuses et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

Personnes immunocompétentes :

*Atteintes cutanées*

- Intérêt de la PCR dans les formes atypiques.

- Formes dermatologiques extensives : chez l'atopique (Kaposi-Juliusberg), chez les brûlés.

*Atteintes muqueuses*

- Herpès génital : indication de la PCR, surtout dans les formes récidivantes, pour deux raisons (Traité de Virologie Médicale 2003, ESTEM Paris, JM Hunaux, H Agut, JC Nicolas, H Peigue-Larfeuille, Eds) :

A1

1) atypie fréquente des lésions,

2) conséquences du diagnostic sur la vie du patient, potentiellement contagieux pour tout partenaire sexuel, même en dehors de récurrences cliniques (sécrétion asymptomatique).

*Atteintes ophtalmologiques*

- Atteintes superficielles : formes atypiques de kératite herpétique.

- Atteintes profondes : bilan d'uvéïte, de rétinite.

Personnes immunodéprimées (patients greffés, sous biothérapie ou autres immunosuppresseurs) :

Indications identiques et plus fréquentes, voire la part plus importantes de formes atypiques et/ou extensives.

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

A2

*Atteintes cutanéomuqueuses : liquide de vésicule sur écouvillon et/ou écouvillonnage de plancher des vésicules rompues.*

*Atteintes ophtalmologiques : écouvillon conjonctive/cornée, prélèvement d'humeur aqueuse (exceptionnellement de vitré).*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

A3

*Qualitatif suffit (ce d'autant qu'il s'agit d'un écouvillon et que le matériel récupéré est de quantité variable).*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

A4

- Confirmation diagnostique.

- Pas de seuil (la simple positivité est pathologique).

- Adaptation thérapeutique si besoin (différence entre anti-HSV/VZV et CMV).

**A5** Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)

*Intérêt pour l'herpès génital (type 2 donnant des formes hautement résistantes).*

**A6** A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR HSV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires, transmission mère-enfant, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?

*Hépatite ou pancréatite fulminante de la femme enceinte (intérêt virémie HSV).*

*Virémie HSV dans les formes extensives du sujet immunodéprimé.*

## **B - PCR VZV**

**B1** Dans le champ des atteintes cutanées et oculaires, quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

*Varicelle ou zona dans forme atypique (particulièrement chez les patients immunodéprimés).*

**B2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?

*- Formes cutanéomuqueuses : écouvillon ou ponction de liquide de vésicules.*

*- Formes ophtalmologiques :*

*. Ecouvillon de larme ou cornée au cours des formes superficielles (kérato-conjonctivites).*

*. Prélèvement d'humeur aqueuse et/ou du vitré au cours des uvéites et nécroses rétinienne aiguës.*

**B3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

*Qualitatif*

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

*Adaptation du traitement antiviral dans les formes atypiques.*

**B5** | **A votre connaissance existe-t-il d'autres situations devant lesquelles la PCR VZV est indiquée et sur quels prélèvements (HORS manifestations cutanées, oculaires, encéphalites) ? Avez-vous connaissance de recommandations de bonnes pratiques professionnelles mentionnant ces situations (merci de les citer) ?**

- Pneumopathie varicelleuse sur liquide broncho-alvéolaire (LBA)
- Hépatite ou pancréatite fulminante du patient immunodéprimé (intérêt virémie VZV).

## REMARQUES LIBRES

**R1** | **Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR HSV, VZV dans le diagnostic des manifestations cutanées, ano-génitales, oculaires... ?**

- A condition de se soumettre à une évaluation externe de la qualité.
- Le typage HSV est parfois proposé par le laboratoire selon la technique utilisée (sans analyses supplémentaire) avec dans le même temps résultat qualitatif (PCR positive ou négative) et génotypage (type 1 ou 2).

**R2** | **Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

Non.

### Annexe 3. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.....	10
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	11
Tableau 3. Tableau descriptif des données extraites des recommandations professionnelles avec leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des infections à <i>herpesviridae</i> : HSV et VZV.....	17
Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées .....	12

## Références

1. Société française de microbiologie. Rémic. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.
2. Huraux JM. Généralités sur les herpesviridae. Chapitre 9. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 153-9.
3. Fillet AM, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Virus varicelle zona. Chapitre 11. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 179-93.
4. Huraux JM, Rozenberg F. Herpes simplex virus. Chapitre 10. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, ed. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 161-77.
5. Haute Autorité de Santé. Détection du génome des virus Herpès Simplex (HSV) et Zona Varicelle (VZV) dans le liquide cérébro-spinal par amplification génique en cas d'encéphalite. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite)
6. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001;20(1):1-13.
7. Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'oeil : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques. *EMC Ophtalmologie* 2014;21-200-D-20.
8. Burrel S, Boutolleau D. Virus herpes simplex. *EMC Maladies Infectieuses* 2014;11(4):8-052-A-10.
9. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369(3):255-63.
10. Institut de veille sanitaire, Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, *et al.* Enquête nationale de séroprévalence des maladies infectieuses, SéroInf, 2009–2010, 1ers résultats. 12èmes JNI, Montpellier 8-10 juin 2011. Saint-Maurice: INVS; 2011. <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI11/CT/JNI2011-Sero-Inf-Lepoutre.pdf>
11. Labetoulle M, Bourcier T. Zona ophtalmique et atteintes du segment antérieur de l'oeil. *EMC Ophtalmologie* 2012;21-470-D-15.
12. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant* 2013;13 (Suppl 3):55-66.
13. Bader MS. Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. *Postgrad Med* 2013;125(5):78-91.
14. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006;368(9544):1365-76.
15. Senet P, Fontaine J, Meaume S. Dermatologie du sujet âgé. *Traité Méd Akos* 2007;2-0775.
16. British Association for Sexual Health and HIV. 2014 UK National Guideline for the Management of Anogenital Herpes. Macclesfield: BASHH ; 2014. <http://www.bashh.org/documents/HSV%20Final%20guidelines%20with%20ref%20sorted.pdf>
17. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, *et al.* European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22(1):1-10.
18. Steben M, Money D, Wong T, Gruslin A, Yudin M, Cohen H, *et al.* Genital herpes: gynaecological aspects. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(4):347-61.
19. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, *et al.* Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(10):757-70.
20. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010;59(RR-21).
21. Kempf W, Meylan P, Gerber S, Aebi C, Agosti R, Büchner S, *et al.* Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Med Wkly* 2007;137(17-18):239-51.
22. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 1:S1-26.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Janvier 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	L'objectif est d'évaluer la recherche des virus HSV, VZV par amplification génique (PCR) dans le diagnostic des affections notamment cutanéomuqueuses et génitales d'étiologie virale, en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Société française de biologie clinique (SFBC) ; CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ; CNP de médecine interne ; CNP de dermatologie - Conseil de coordination de la dermatologie (CCD) ; CNP d'ophtalmologie - l'Académie française de l'ophtalmologie (AFO) ; Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ; Société francophone de transplantation (SFT) ; Centre national de référence du CMV (CNR CMV) Cf. Chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2005 à septembre 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE et Renée CARDOSSO, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS (janvier 2016)
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (janvier 2016) disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)