

INFECTIONS GÉNITALES AU VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS)

Ce chapitre des Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement Édition 2006 a été révisé et mis à jour en date d'Octobre 2007. Le tableau ci-dessous résume les importants changements apportés au chapitre et met en référence les pages correspondant à la copie courante en papier des lignes directrices.

<u>Section</u>	<u>Page</u>	<u>Formulation courante</u>	<u>Mise à jour/Clarification</u>
Traitement Tableau 3	191	<p>Il y a une erreur dans le note du bas de page sous le tableau 3.</p> <p>Les données sur l'innocuité et l'efficacité laissent entendre que l'acyclovir et le valacyclovir peuvent être administrés pendant une durée maximale de un an [A-I] d'après les essais contrôlés 47-59,62, alors que le famciclovir n'a été étudié que pendant un maximum de 4 mois d'administration [A-I]60,61.</p>	<p>Changement porté:</p> <p>D'Après les essais contrôlés, les données sur l'innocuité et l'efficacité laissent entendre que l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir peuvent être administrés pendant une durée maximale d'un an [A-I] 47-62.</p>
Traitement Tableau 4	191	<p>Le traitement supprimeur pendant la grossesse a été mis à jour.</p> <p>Acyclovir 200 mg, 4 f.p.j., [A-I] 63,64 OU 400 mg, 3 f.p.j., [A-I]65,66.</p> <p>Les deux schémas thérapeutiques ont été évalués et se sont révélés efficaces pour réduire le nombre d'épisodes récurrents et le recours aux césariennes.</p> <p>Les deux schémas thérapeutiques requièrent l'amorce du traitement supprimeur par l'acyclovir à 400 mg, 3 f.p.j., à 36 semaines jusqu'au moment de l'accouchement [A-I]65,66.</p>	<p>Changement porté:</p> <p>Acyclovir 200 mg, p.o., 4 f.p.j., [A-I] 63,64 OU Acyclovir 400 mg, p.o., 3 f.p.j., [A-I]65,66. OU Valacyclovir 500 mg, p.o., 2 f.p.j. [A-I] (67)</p> <p>Tous les schémas thérapeutiques ont été évalués et se sont révélés efficaces pour réduire le nombre d'épisodes récurrents et le recours aux césariennes.</p> <p>Tous les schémas thérapeutiques requièrent l'amorce du traitement supprimeur à 36 semaines jusqu'au moment de l'accouchement 63-67.</p>

INFECTIONS GÉNITALES AU VIRUS HERPES SIMPLEX (VHS)

Étiologie

- Virus Herpes simplex (VHS) de type 1 et 2¹

Épidémiologie

- Au Canada, l'incidence annuelle de l'herpès génital dû à l'infection au VHS-1 et VHS-2 est inconnue (pour une synthèse des études sur la prévalence et l'incidence du VHS-1 et du VHS-2 dans le monde, voir l'article de Smith et Robinson de 2002²). Aux États-Unis, on estime à environ 1 640 000 le nombre annuel de nouvelles séroconversions du VHS-2 (730 000 hommes et 910 000 femmes, soit 8,4 personnes sur 1 000)³.
- D'après les variations de la prévalence des anticorps sériques anti-VHS-2, il est possible de déduire que la fréquence du VHS-2 a augmenté de 30 % entre 1976 et 1994, passant de 16,4 % à 21,9 % chez les Américains âgés de 12 ans et plus⁴.
- En Colombie-Britannique, en 1999, la séroprévalence des anticorps anti-VHS-2 dans les restes de sérum soumis à des tests prénataux était de 17,3 %, comprise entre 7,1 % chez les femmes âgées de 15 à 19 ans et 28,2 % chez celles âgées de 40 à 44 ans⁵.
- En 1994 et en 1995, la séroprévalence du VHS-1 et du VHS-2 dans les restes de sérum chez les patients d'une clinique de l'Alberta spécialisée en infections transmissibles sexuellement (ITS) était respectivement de 56 % et de 19 %.
- L'incidence et la prévalence de l'infection génitale au VHS-1 sont en hausse dans le monde entier, leur variation étant importante entre les pays⁷.
- En Norvège, une étude récente a révélé que 90 % des premières infections génitales étaient dues au VHS-1⁸.
- En Nouvelle-Écosse, 58,1 % des 1 790 isolats de VHS provenant de cultures de lésions génitales de femmes comprenaient le VHS-1; par ailleurs, 36,7 % des 468 isolats d'hommes comprenaient le VHS-1⁹.
- Les femmes présentent un plus grand risque d'acquérir l'herpès génital d'un partenaire de sexe masculin que les hommes ne le sont de l'attraper d'une partenaire. Des études ont montré que parmi les couples hétérosexuels discordants, dont un des deux partenaires avait une infection génitale au VHS-2 symptomatique récurrente, les taux de transmission annuels variaient entre 11 et 17 % chez les couples où l'homme était initialement infecté, et entre 3 et 4 % chez les couples où la femme était initialement infectée^{10,11}.
- Dans une autre étude, la transmission chez 70 % des sujets étudiés semblait résulter des relations sexuelles pendant les périodes d'excrétion virale asymptomatique¹¹.
- La séropositivité préexistante au VHS-1 a fait baisser de 55 à 74 %^{11,12} la probabilité d'acquérir une infection symptomatique au VHS-2, mais cet effet protecteur n'a pas été observé dans d'autres études^{10,13}.

Évolution naturelle de l'infection

- La période moyenne d'incubation est de six jours¹.
- Parmi les nouveaux cas d'infections au VHS-2 diagnostiqués par séroconversion, près de 60 % sont asymptomatiques tandis que 40 % présentent des symptômes. Chez les sujets qui ont des symptômes, environ 80 % présentent des signes et des symptômes génitaux typiques,

alors que dans 20 % des cas, le tableau clinique est atypique; celui-ci comprend par exemple des infections au VHS-2 non lésionnelles, accompagnées de douleurs génitales ou d'urétrite, d'une méningite aseptique et d'une cervicite, lesquelles sont des complications bien reconnues des premiers épisodes d'infection génitale au VHS¹.

- Aucune intervention, même l'amorce précoce du traitement antiviral, ne peut prévenir l'infection latente des ganglions sensitifs sacrés¹⁴.
- Les récurrences ont tendance à se manifester dans les tissus innervés par les nerfs sensitifs sacrés.
- Les récurrences peuvent être précédées de signes d'alerte (symptômes prodromiques) de quelques minutes à plusieurs jours avant l'apparition des lésions, tels que des brûlures focales, des démangeaisons (symptômes les plus fréquents), des picotements ou des malaises vagues¹⁵.
- Les récurrences peuvent être associées au cycle menstruel, à du stress émotionnel, à une maladie (surtout avec une fièvre), à des relations sexuelles, à une intervention chirurgicale et à certains médicaments : c'est ce qu'on appelle les « facteurs déclencheurs »¹⁵.
- Les taux moyens de récurrence initiale sont plus élevés chez les personnes atteintes d'une infection génitale au VHS-2 que chez celles infectées par le VHS-1 : respectivement 4 % et 1 % par an, et on observe une variation interindividuelle prononcée¹⁶.
- Le taux moyen de récurrence diminue avec le temps, d'environ 0,8 exacerbation par an, tous les ans (et ce, quel que soit le taux initial d'exacerbation). Cependant, environ 25 % des patients ont signalé davantage de récurrences à l'année 5 qu'à l'année 1, ce qui reflète encore les différences interindividuelles considérables des taux de récurrence¹⁷.
- L'excrétion asymptomatique du VHS peut être démontrée par l'identification du virus en culture ou par réaction de polymérase en chaîne [PCR]. Il est possible de détecter l'ADN du VHS quatre à cinq fois plus souvent par PCR que par la mise en culture^{18,19}. Cependant, l'identification du virus par PCR n'est pas toujours synonyme de pouvoir infectant. Les données suivantes se rapportent à l'excrétion virale démontrée par l'isolation du virus infectieux :
 - la prévalence de l'excrétion virale asymptomatique est plus élevée chez les femmes atteintes d'une infection génitale au VHS-2 que chez celles atteintes du VHS-1 (55 % contre 29 % pendant une durée médiane de suivi de 105 jours)¹⁸. Il pourrait exister une différence similaire chez les hommes¹⁹;
 - l'excrétion asymptomatique du VHS-2 est aussi fréquente chez les personnes atteintes d'une infection génitale symptomatique (pendant la période séparant les éclosions) que chez celles atteintes d'une infection génitale asymptomatique¹⁸⁻²⁰;
 - l'excrétion asymptomatique survient en moyenne pendant 2 % de la période globale, sa durée moyenne étant de 1,5 jour^{18,19}. Le VHS a été isolé de la vulve, des sites cervico-vaginaux et rectaux chez des femmes²⁰, et de la peau pénienne et périanale, de l'urètre et de l'urine chez des hommes¹⁹.

Prévention

- Lorsqu'un patient consulte pour des problèmes liés aux ITS ou à la contraception, les cliniciens devraient saisir cette occasion pour éduquer celui-ci sur les pratiques sexuelles à risques réduits et l'encourager à les utiliser de façon constante. Étant donné la recrudescence de l'infection génitale au VHS-1, laquelle est probablement due aux relations sexuelles oro-

génitales (peut-être comme substitution aux relations génitales), il faut également informer les patients du risque d'herpès génital inhérent à de telles pratiques²¹.

- Au moment du diagnostic d'une ITS, il faut passer en revue et vérifier les mesures de prévention.
- Déterminer les obstacles à la prévention et les moyens de les surmonter.
- L'utilisation du condom diminue de 50 % la transmission de l'infection génitale au VHS-2 des hommes infectés aux femmes, et pourrait diminuer d'un pourcentage similaire la transmission des femmes infectées aux hommes²². Cependant, l'efficacité du condom, déjà entravée en raison du peu de personnes qui l'utilisent, peut en plus être limitée à cause du site des lésions et du risque de transmission pendant les relations sexuelles oro-génitales. Il convient de discuter d'autres pratiques sexuelles plus sécuritaires.
- Il a été démontré que la prise de valacyclovir 500 mg, par jour par un patient atteint d'une infection génitale au VHS-2 diminuait de 48 % la transmission de l'infection à un partenaire hétérosexuel sensible. L'effet de l'utilisation des condoms et celui du valacyclovir supprimeur peuvent être additifs¹⁰.
- L'efficacité de l'immunisation par un vaccin adjuvant de glycoprotéine D a été démontrée dans la protection contre l'acquisition de la maladie génitale au VHS chez les femmes séronégatives au VHS-1 et VHS-2, mais non chez celles séropositives au VHS-1²³. La vaccination n'a pas protégé les hommes, peu importe leur statut sérologique. La protection contre la maladie génitale au VHS était de 74 %, et celle contre l'infection (séroconversion plus infection symptomatique) était de 46 %. Les professionnels de la santé devraient savoir qu'un vaccin pourrait être commercialisé dans les 5 à 10 prochaines années.

Manifestations

- Une lésion diagnostique est caractérisée par un ensemble de vésicules sur un fond érythémateux.

Épisodes symptomatiques initiaux

- Épisode initial primaire
 - Premier épisode clinique manifeste chez une personne dont les résultats des tests pour des anticorps anti-VHS sont négatifs.
 - Cinq caractéristiques¹ :
 - présence de lésions génitales, y compris sur l'exocol, importantes, douloureuses et vésiculo-ulcératives;
 - symptômes systémiques dans 58 à 62 % des cas (fièvre, myalgie);
 - adénopathie sensible dans 80 % des cas;
 - complications : 16 à 26 % des patients présentent une méningite aseptique, et 10 à 28 % d'entre eux présentent des lésions extragénitales;
 - durée de l'épisode primaire prolongée : délai moyen compris entre 16,5 jours (hommes) et 22,7 jours (femmes) pour la résolution des symptômes.
- Épisode initial non primaire¹
 - Premier épisode clinique manifeste chez une personne dont les résultats de tests ont démontré la présence d'anticorps hétérologues préexistants. En général, la variété et l'importance des signes et des symptômes chez les cas les plus graves sont moins marquées que chez les sujets atteints d'une infection primaire sévère. Cet état de fait est attribuable à l'effet atténuant d'une immunité hétérologue préexistante sur la gravité de la maladie.
 - Comparativement à l'herpès génital primaire, les infections non primaires présentent les caractéristiques suivantes :
 - lésions génitales moins répandues;
 - symptômes systémiques chez seulement 16 % des patients;
 - complications rares : la méningite chez 1 % des sujets et des lésions extragénitales chez 8 % d'entre eux;
 - durée de l'épisode moins prolongé : moyenne de 15,5 jours.

Maladie récurrente^{1,24}

- Le premier épisode clinique manifeste chez une personne avec les anticorps homologues préexistants (p. ex., culture du VHS-2 d'une première exacerbation chez un sujet avec les anticorps anti-HSV-2) peut parfois être confondu avec une infection primaire²⁴. Cela est dû à un chevauchement de la fréquence des symptômes locaux, de la fièvre et de la taille des lésions génitales entre les patients ayant acquis l'herpès génital depuis peu et ceux qui, d'après les résultats des tests sérologiques, auraient acquis l'infection dans le passé mais ne présentent une éclosion que maintenant²⁴.
- Dans une étude, près de 10 % des patients ayant présenté un premier épisode présumé d'herpès génital avaient obtenu aux tests sérologiques des résultats dénotant qu'ils avaient acquis l'infection au VHS-2 depuis longtemps, ce qui montre à quel point il peut être difficile de distinguer, sur le plan clinique, l'infection génitale primaire de l'infection acquise antérieurement.
- Ainsi, le typage des isolats du virus et les analyses de sérotypage spécifique de type sont requis pour différencier l'infection primaire de l'infection non primaire, ou

encore une première lésion résultant d'une réactivation d'une infection latente (ancienne) acquise depuis longtemps (voir la section « Diagnostic » ci-dessous).

Caractéristiques d'une maladie récurrente :

- La maladie récurrente résulte d'une réactivation d'une infection latente des ganglions sensitifs sacrés.
- Elle se caractérise en général par de petites lésions génitales douloureuses (la surface moyenne des lésions représente 10 % de celle de l'herpès génital primaire)¹.
- Symptômes systémiques chez 5 à 12 % des patients.
- Symptômes prodromiques chez 43 à 53 % des patients, pendant une durée moyenne de 1,2 à 1,5 jour.
- La durée moyenne de présence des lésions est de 9,3 à 10,6 jours.

Excrétion virale asymptomatique

- Voir la section « Évolution naturelle de l'infection ».

Diagnostic

Prélèvement d'échantillons et diagnostic en laboratoire

- La culture est actuellement la méthode d'analyse la plus souvent utilisée dans les laboratoires de santé publique au Canada pour confirmer le diagnostic clinique de l'infection au VHS. Elle est sensible (à 70 % pour les isolats d'ulcères, à 94 % pour les isolats de vésicules) et permet l'identification du type de VHS²⁵.
- La PCR est quatre fois plus sensible que la culture du VHS, en plus d'avoir une spécificité de 100 %²⁶. Cependant, à l'heure actuelle, les analyses de PCR n'ont pas encore remplacé la culture pour le diagnostic systématique de l'herpès génital dans les laboratoires de santé publique du Canada.
- La sensibilité du test du frottis de Tzanck montrant des cellules polynucléées géantes typiques du diagnostic est de 40 à 68 % comparativement à celle de la culture, alors que celle de l'immunofluorescence directe a une sensibilité de 56 % comparativement à la culture^{25,27}. Les deux tests ne sont donc pas fiables pour la confirmation du diagnostic en laboratoire.
- La réponse des anticorps à l'infection primaire est caractérisée par l'apparition précoce d'IgM suivie de la formation d'anticorps IgG. Étant donné que les anticorps IgM disparaissent généralement en quelques mois après l'acquisition de l'infection²⁸, leur présence est une indication indirecte d'une infection « récente ».
- Une infection primaire est confirmée par l'absence d'anticorps au VHS dans l'échantillon de la phase aiguë et la présence d'anticorps dans l'échantillon du sang convalescent (p. ex., séroconversion).
- Chez la plupart des sujets infectés, la séroconversion se produit dans les 3 à 6 semaines suivant l'infection; après 12 semaines, plus de 70 % des sujets auront présenté une séroconversion^{29,30}.
- La sérologie d'anticorps spécifique de type permet aux professionnels de la santé de diagnostiquer une infection primaire et de déterminer si l'infection est due au VHS-1 ou au VHS-2. Ces informations leur permettront également d'offrir le counselling aux patients

atteints du VHS et à leurs partenaires. La meilleure façon de déceler des anticorps spécifiques de type est par une analyse Western Blot, même s'il existe de nouveaux essais commerciaux immuno-enzymatiques dont la sensibilité et la spécificité sont améliorés³¹. Les résultats des essais immuno-enzymatiques ne doivent pas systématiquement être confirmés par une analyse Western Blot. Pour le moment, les épreuves décelant des anticorps spécifiques de type au VHS ne sont disponibles que dans quelques laboratoires au Canada (voir la section « Considérations spéciales »).

- Pendant une infection génitale récurrente au VHS, il ne se produit pas de modifications consistantes des anticorps anti-VHS. Plus précisément, l'apparition des IgM n'est pas constante et les titres d'IgM des échantillons de la phase aiguë et ceux de la phase de convalescence ne sont pas différents³².
- La détection des anticorps anti-VHS-2 est considérée comme précise pour la détection de l'infection génitale silencieuse au VHS-2, ce qui n'est pas le cas de la détection des anticorps anti-VHS-1, car l'infection oro-labiale asymptomatique au VHS-1 est fréquente³¹.

Prise en charge

- Le counselling est une composante importante de la prise en charge du patient. L'infection génitale au VHS est incurable, mais il est possible d'atténuer sa morbidité somatique et psychologique grâce à un counselling sensible, empathique et informatif. Les patients atteints d'infections génitales au VHS et leur(s) partenaire(s) sexuel(les) ont donc intérêt à en savoir plus sur les aspects chroniques de la maladie après la résolution de la phase aiguë. Il faut leur expliquer l'évolution naturelle de la maladie en insistant sur l'éventualité d'épisodes récurrents, sur l'excrétion asymptomatique du virus et sur les modes de transmission sexuelle. Leur conseiller un traitement antiviral en cas d'épisodes récurrents pour écourter la durée des lésions; le traitement antiviral supprimeur peut améliorer ou prévenir les exacerbations récurrentes. Il a été démontré qu'un des médicaments peut diminuer le risque de transmission¹⁰.
- Parmi les préoccupations psychologiques les plus fréquentes des patients, notons les suivantes :
 - la crainte de la transmission;
 - la crainte d'être jugé ou rejeté par son ou sa partenaire;
 - la solitude, la dépression et la perte d'estime de soi;
 - l'anxiété relative aux conséquences éventuelles sur la grossesse.
- Les patients devraient informer leurs partenaires sexuels qu'ils ont l'herpès génital. Il conviendrait de conseiller à ces derniers de recevoir simultanément du counselling afin de s'informer et, possiblement, de passer des tests sérologiques des anticorps anti-VHS-1 et anti-VHS-2.
- Les tests sérologiques spécifiques de type aux anticorps anti-VHS-1/VHS-2 permettent de savoir si un couple est concordant ou discordant quant à l'infection au VHS-1/ VHS-2. Ces renseignements seront utiles pour préparer le counselling du couple sur le risque de transmission de l'herpès génital.
- Il faut souligner le fait que la plupart des transmissions de l'herpès génital se produisent dans le contexte de l'excrétion virale asymptomatique¹¹ et insister sur l'importance de l'utilisation du condom et du recours à la pharmacothérapie antivirale pour réduire le risque de transmission.

- On peut diminuer le risque de transmission de l'herpès génital en prenant les moyens suivants :
 - éviter tout contact avec les lésions pendant les périodes d'excrétion virale (prodrome à réépithélisation) des lésions. Le clinicien devrait donc conseiller aux patients de s'abstenir d'avoir des relations sexuelles dès l'apparition des symptômes prodromiques jusqu'à la guérison complète des lésions;
 - utiliser un condom (voir la section « Prévention »)²²;
 - suivre un traitement antiviral suppressif quotidien afin d'atténuer les lésions récurrentes et l'excrétion virale asymptomatique et la transmission¹⁰.
- Les patients atteints d'herpès génital devraient être soumis à des tests de dépistage d'autres ITS et être traités au besoin³³.
- Il faut discuter du risque d'infection néonatale avec tous les patients, femmes comme hommes. Il faut aviser les femmes atteintes d'herpès génital d'en informer les professionnels de la santé qui les suivent pendant la grossesse.
- L'herpès génital augmente de deux fois le risque d'acquisition du VIH³⁴.

Traitement³⁵

Premier épisode

- Le traitement est recommandé lorsque les symptômes sont significatifs sur le plan clinique.
- Des analgésiques ou des laxatifs pourraient être requis. La rétention urinaire peut nécessiter une hospitalisation.

Tableau 1. Traitement du premier épisode

<ul style="list-style-type: none"> • En cas de maladie primaire grave : une perfusion d'acyclovir i.v. 5 mg/kg d'une durée de 60 minutes toutes les 8 heures [A-I] constitue le traitement optimal, suivie d'un traitement oral une fois qu'une amélioration substantielle s'est produite³⁶.
<ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir 200 mg, p.o., 5 f.p.j., pendant 5 à 10 jours [A-I]³⁷ <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Famciclovir 250 mg, p.o., 3 f.p.j., pendant 5 jours [A-I]^{38,39} <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valacyclovir 1 000 mg, p.o., 2 f.p.j., pendant 10 jours [A-I]⁴⁰.
<ul style="list-style-type: none"> • Acyclovir 400 mg, p.o., 3 f.p.j., pendant 7 à 10 jours est recommandé par les Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis [A-III]²⁴.

Notes :

- L'acyclovir oral, le famciclovir oral et le valacyclovir oral ont une efficacité comparable.
- L'acyclovir a déjà été amorcé aussi tard que 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes et a néanmoins entraîné des bienfaits³⁷; le famciclovir a été amorcé uniquement chez les patients présentant des symptômes depuis moins de 5 jours, alors que le valacyclovir l'a été chez ceux dont les symptômes sont apparus depuis moins de 72 heures.
- L'acyclovir topique ne soulage pas les symptômes systémiques et ne devrait pas être utilisé³⁷.

Lésions récurrentes³⁵**Tableau 2. Traitement des épisodes récurrents**

<ul style="list-style-type: none"> • Valacyclovir 500 mg, p.o., 2 f.p.j., OU à 1 g/jour p.o., pendant 3 jours [B-I]⁴¹ <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Famciclovir 125 mg, p.o., 2 f.p.j., pendant 5 jours [B-I]⁴² <p>OU</p> <p>Acyclovir 200 mg, p.o., 5 f.p.j., pendant 5 jours [C-I]⁴³</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Un traitement plus court par l'acyclovir à 800 mg, p.o., 3 f.p.j., pendant 2 jours, semble aussi efficace que le schéma thérapeutique approuvé de 5 jours [B-I]⁴⁴.

Notes :

- Le valacyclovir, le famciclovir et l'acyclovir sont approuvés pour le traitement des lésions génitales de l'herpès récurrent.
- Pour être efficaces, ces médicaments doivent être pris le plus tôt possible pendant le développement des lésions récurrentes – de préférence moins de 6 heures (famciclovir) à moins de 12 heures (valacyclovir) après l'apparition des premiers symptômes. Une étude canadienne a démontré que l'amorce du traitement dès l'apparition des symptômes prodromiques était efficace⁴². Pour cela, les patients devraient avoir les médicaments à leur disposition et recevoir des renseignements précis sur le moment d'amorcer le traitement.

Traitement supprimeur³⁵

- Le traitement supprimeur est destiné aux patients présentant fréquemment des épisodes d'herpès génital récurrent, en général au moins tous les deux mois ou six fois par an. Il est à privilégier au détriment du traitement épisodique⁴⁵ car il améliore la qualité de vie⁴⁶.
- Le traitement épisodique est recommandé aux patients présentant moins de six récurrences par an ou moins d'une récurrence tous les deux mois (voir le tableau 2 ci-dessus). Cependant, le traitement supprimeur est probablement efficace; il pourrait être envisagé sur une base individuelle.

Tableau 3. Traitement supprimeur (sauf pour les femmes enceintes)

- Acyclovir 200 mg, p.o., 3 f.p.j., à 5 f.p.j., OU 400 mg, p.o., 2 f.p.j., [A-I]⁴⁷⁻⁵⁹
OU
- Famciclovir 250 mg, p.o., 2 f.p.j., [A-I]^{60,61}
OU
- Valacyclovir 500 mg, p.o., 1 f.p.j., [A-I] (pour les patients présentant 9 récurrences ou moins par an) OU 1 000 mg, p.o., 1. f.p.j., [A-I]^{57,62} (pour les patients présentant plus de 9 récurrences par an)

Notes :

- L'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir sont approuvés pour le traitement supprimeur au Canada.
- D'Après les essais contrôlés, les données sur l'innocuité et l'efficacité laissent entendre que l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir peuvent être administrés pendant une durée maximale d'un an⁴⁷⁻⁶².

Tableau 4. Traitement supprimeur pour les femmes enceintes

- Acyclovir 200 mg, p.o., 4 f.p.j., [A-I]^{63,64}
OU
- Acyclovir 400 mg, p.o., 3 f.p.j., [A-I]^{65,66}.
OU
- Valacyclovir 500 mg, p.o., 2 f.p.j., [A-I]⁶⁷
- Tous les schémas thérapeutiques ont été évalués et se sont révélés efficaces pour réduire le nombre d'épisode récurrents et le recours aux césariennes.
- Tous les schémas thérapeutiques requièrent l'amorce du traitement supprimeur par à 36 semaines jusqu'au moment de l'accouchement [A-I].⁶³⁻⁶⁷

Notes :

- Aucune étude n'a démontré avec certitude si l'administration d'une pharmacothérapie antivirale suppressive pendant la grossesse diminuait le risque de transmission mère-enfant ou l'herpès néonatal.
- Il a été démontré que le traitement supprimeur par l'acyclovir et le valacyclovir diminuait les taux de récurrence et l'excrétion virale asymptomatique, ce qui permet d'éviter le recours à la césarienne pour prévenir l'herpès chez le nouveau-né⁶³⁻⁶⁷.
- L'administration du traitement supprimeur par l'acyclovir n'élimine pas le besoin de mettre le nouveau-né sous étroite observation afin de déceler toute infection éventuelle par le VHS.
- L'innocuité de l'acyclovir le valacyclovir a été évaluée chez un nombre limité de femmes enceintes dans les essais contrôlés. Ces essais ont conclu que le traitement par l'acyclovir et le valacyclovir durant la grossesse n'était pas nuisible au fœtus et n'a pas abouti à une augmentation importante des événements indésirables.^{63,65,67} Les données de 1207 femmes signalées aux registres de grossesses d'Acyclovir comprenant les résultats de 111 femmes traitées avec le valacyclovir supportent les conclusions de ces essais contrôlés.⁶⁸

Tableau 5. Traitement de l'herpès chez les nouveau-nés

Acyclovir 45–60 mg/kg/jour i.v. en trois perfusions égales, espacées de 8 heures, pour une durée de 60 minutes pour chaque infusion, pendant 14 à 21 jours [A-I]⁶⁹.

Remarque :

- Il convient de consulter un collègue ayant une expertise dans ce domaine.

Prises en considération d'autres ITS

- L'infection au VHS peut augmenter le risque d'acquisition et de transmission du VIH. Il faut expliquer ce risque accru aux patients et leur offrir un test de dépistage du VIH, ainsi que le counselling pré et post test..
- Les ulcérations génitales peuvent également être causées par la syphilis, le chancre mou ou la lymphogranulomatose vénérienne; il faut envisager des tests de détection de ces infections.
- Des tests d'autres ITS, notamment pour *Chlamydia trachomatis* et la gonorrhée, devraient être envisagés.
- L'immunisation contre l'hépatite B pourrait être indiquée.
- Discuter le vaccin contre le VPH avec les femmes tel qu'indiqué dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada Volume 33 • DCC-2 (2007) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) *Déclaration sur le vaccin contre le virus du papillome humain*.
- Voir le chapitre « Soins primaires et infections transmissibles sexuellement ».

Déclaration des cas et notification aux partenaires

- Au moment de la publication des présentes lignes directrices, les infections génitales au VHS étaient à déclaration obligatoire aux départements de santé publique locaux au Nouveau-Brunswick, en Nouvelle-Écosse, à l'Île-du-Prince-Édouard et à Terre-Neuve. Les infections néonatales au VHS ne sont à déclaration obligatoire que dans certaines provinces. La déclaration des cas varie et peut être basée soit sur une suspicion clinique ou sur une confirmation par des analyses de laboratoire.
- La notification aux partenaires n'est pas obligatoire comme mesure de santé publique, en partie pour les raisons suivantes :
 - la plupart des infections sont des récurrences;
 - il est difficile de déterminer si un(e) partenaire a déjà eu une infection génitale primaire;
 - il faut encourager les patients atteints d'herpès génital à informer le(s) partenaire(s) sexuel(les) qu'ils ont eus dans les 60 jours précédant l'apparition des symptômes ou de la date du diagnostic en l'absence de symptômes du risque d'infection, si ceux-ci ne sont pas déjà infectés, et pour faciliter leur diagnostic en cas d'apparition de la maladie.

Suivi

- Les cultures de suivi ne sont pas indiquées, sauf en présence de symptômes récurrents inhabituels ou si on souhaite déterminer la sensibilité *in vitro* lorsqu'on soupçonne la résistance comme cause d'échec thérapeutique.
- Le counselling de soutien est une composante importante de la prise en charge des patients atteints d'herpès génital.

Considérations spéciales

Herpès néonatal^{70, 71}

- Les travaux épidémiologiques récents sur les facteurs de risque de l'herpès néonatal⁷⁰ ont démontré que le facteur de risque le plus important d'infection du nouveau-né par le VHS est une nouvelle infection génitale maternelle par VHS-1 ou VHS-2 en présence d'une réponse immunitaire maternelle inadéquate au moment de l'accouchement; en effet, cette situation favorise l'absence d'anticorps homologues transplacentaires spécifiques de type anti-VHS chez le nouveau-né. Dans ce contexte, quatre nourrissons sur neuf ont présenté une infection néonatale au VHS. En revanche, les nourrissons accouchés par voie vaginale de femmes présentant une réactivation de l'herpès génital avec des lésions génitales ou une excrétion asymptomatique du VHS au moment de l'accouchement affichaient un risque d'infection de 2 % (2 cas sur 92). Il a été démontré que l'accouchement par césarienne protégeait indéniablement contre la transmission néonatale du VHS. Ainsi, la prévention de l'infection néonatale au VHS devrait davantage consister à empêcher l'infection génitale chez la mère vers la fin de la grossesse qu'à identifier les femmes présentant une infection génitale au VHS objectivée. Autrement dit, il convient de rassurer les femmes enceintes ayant des antécédents d'herpès génital.
- Entre 2000 et 2003 inclusivement, l'incidence canadienne a été de 5,85 par 100 000 naissances vivantes; 62,5 % de ces infections étaient attribuables au VHS-1⁷². De 55 à 80 % de ces infections étaient dues au VHS-2⁷³⁻⁷⁶.
- L'infection au VHS néonatale est acquise pendant la période intra-utérine dans 5 % des cas, et pendant la période postnatale (généralement le VHS-1) dans 15 % des cas⁷⁴⁻⁷⁶.
- Sur le plan clinique, l'infection du nouveau-né est classée de la façon suivante : peau-yeux-bouche (PYB), système nerveux central (SNC) ou infection disséminée. La mortalité est de 0 %, 15 % et 47 % respectivement, alors que le développement anormal à 1 an est de 2 %, 70 % et 25 % respectivement^{73,74,76}. Cependant, des chevauchements des sites infectieux sont possibles, de sorte que jusqu'à 30 % des nouveau-nés dont l'herpès touche initialement PYB finissent par avoir *aussi* une maladie au SNC.
- Dans l'étude canadienne, 63,8 % des cas avaient une maladie localisée (PYB), alors que 34,5 % présentaient une infection disséminée vers le SNC ou d'autres organes⁷².
- Les lésions vésiculaires cutanées peuvent être absentes dans 17 % des cas de PYB, dans 32 % des cas d'atteintes du SNC et chez 39 % des nouveau-nés présentant une maladie disséminée.

- Le risque d'infection néonatale :
 - peut atteindre 50 % si la mère présente une infection génitale primaire au VHS avec des lésions au moment de l'accouchement⁷⁵. Dans près de 70 % des cas, la mère n'a aucun antécédent d'herpès génital^{74,76};
 - est compris entre 2 et 8 % en cas d'accouchement vaginal, lorsque la mère présente une lésion génitale récurrente ou une excrétion asymptomatique génitale du VHS au moment de l'accouchement^{70,77}.
- La période médiane d'incubation est de 4 jours, mais elle peut aller de 1 à 28 jours^{73,74,76}.
- La plupart des cas d'herpès néonatal débutent après le congé d'un nouveau-né apparemment en bonne santé.
- Il a été montré que le traitement oral par l'acyclovir supprime la maladie génitale récurrente et l'excrétion virale asymptomatique, et réduit ainsi le recours aux césariennes (voir la section « Traitement »).

Laboratoires offrant des analyses sériques d'anticorps anti-VHS spécifique de type

- Alberta Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton, Alberta (mise en application prévue en 2005)
- Laboratoire national de microbiologie, Agence de santé publique du Canada, Winnipeg, Manitoba
- Regional Virology & Chlamydia Laboratory, Hamilton, Ontario
- Children's Hospital of Eastern Ontario Laboratory, Ottawa, Ontario
- Warnex inc., Montréal, Québec.

Références

1. COREY, L., H.G. ADAMS, Z.A. BROWN et K.K. HOLMES. « Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course, and complications », *Annals of Internal Medicine*, vol. 98, 1983, p. 958-972.
2. SMITH, J.S. et N.J. ROBINSON. « Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: A global review », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, suppl. 1, 2002, p. S3-28.
3. ARMSTRONG, G.L., J. SCHILLINGER, L. MARKOWITZ et coll. « Incidence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States », *American Journal of Epidemiology*, vol. 153, 2001, p. 912-920.
4. FLEMING, D.T., G.M. MCGUILLAN, R.E. JOHNSON et coll. « Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994 », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, 1997, p. 1105-1111.
5. PATRICK, D.M., M. DAWAR, D.A. COOK, M. KRAJDEN, H.C. NG et M.L. REKART. « Antenatal seroprevalence of Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in Canadian women: HSV-2 prevalence increases throughout the reproductive years », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, 2001, p. 424-428.
6. SINGH, A.E., B. ROMANOWSKI, T. Wong et coll. « Herpes simplex virus seroprevalence and risk factors in 2 Canadian sexually transmitted disease clinics », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 32, 2005, p. 95-100.
7. LAFFERTY, W.E., L. DOWNEY, C. CELUM et A. WALD. « Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact surveillance and prevention », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 181, 2000, p. 1454-1457.
8. NILSEN A. et H. MYRMEL. « Changing trends in genital herpes simplex virus infection in Bergen, Norway », *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, vol. 79, 2000, p. 693-696.
9. FORWARD, K.R. et S.H.S.LEE. « Predominance of herpes simplex virus type 1 from patients with genital herpes in Nova Scotia », *Canadian Journal of Infectious Diseases*, vol. 14, 2003, p. 94-96.
10. COREY, L., A. WALD, R. PATEL et coll. « Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes », *New England Journal of Medicine*, vol. 350, 2004, p. 11-20.
11. MERTZ, G.J., J. BENEDETTI, R. ASHLEY, S.A. SELKE et L. COREY. « Risk factors for the sexual transmission of genital herpes », *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, 1992, p. 197-202.
12. BRYSON, Y., M. DILLON, D.I. BERNSTEIN, J. RADOLF, P. ZAKOWSKI et E. GARRATTY. « Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: A prospective couple study », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 167, 1993, p. 942-946.
13. LANGENBERG, A.G., L. COREY, R.L. ASHLEY, W.P. LEONG et S.E. STRAUS. « A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2 », Chiron HSV Vaccine Study Group, *New England Journal of Medicine*, vol. 341, 1999, p. 1432-1438.
14. COREY, L., K.H. FIFE, J.K. BENEDITTI et coll. « Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes », *Annals of Internal Medicine*, vol. 98, 1983, p. 914-921.
15. SACKS, S.L. *The Truth about Herpes*, 4^e éd., Vancouver, Gordon Soules Book Publishers, 1997.

16. LAFFERTY, W.E., R.W. COOMBS, J. BENEDETTI, C. CRITCHLOW et L. COREY. « Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type », *New England Journal of Medicine*, vol. 316, 1987, p. 1444-1449.
17. BENEDETTI, J.K., J. ZEH et L. COREY. « Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time », *Annals of Internal Medicine*, vol. 131, 1999, p. 14-20.
18. WALD, A., J. ZEH, S. SELKE et coll. « Reactivation of genital herpes simplex type 2 infection in asymptomatic seropositive persons », *New England Journal of Medicine*, vol. 342, 2000, p. 844-850.
19. WALD, A., J. ZEH, S. SELKE, T. WARREN, R. ASHLEY et L. COREY. « Genital shedding of herpes simplex virus among men », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 186, suppl. 1, 2002, p. S34-S39.
20. WALD, A., J. ZEH, S. SELKE, R. ASHLEY et L. COREY. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections, *New England Journal of Medicine*, vol. 333, n° [?], [mois] 1995, p. 770-775.
21. COWAN, F.M., A. COPAS, A.M. JOHNSON, R. ASHLEY, L. COREY et A. MINDEL. « Herpes simplex virus type 1 infection: A sexually transmitted infection of adolescence? », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 78, 2002, p. 346-348.
22. WALD, A.M., A.G. LANGENBERG, K. LINK et coll. « Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, 2001, 3100-3106.
23. STANBERRY, L.R., S.L. SPRUANCE, A.L. CUNNINGHAM et coll. « Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes », *New England Journal of Medicine*, vol. 347, 2002, p. 1652-1661.
24. ASHLEY-MORROW, R., E. KRANTZ et A. WALD. « Time course of seroconversion by HerpeSelect ELISA after acquisition of genital herpes simplex virus type 1 (HSV-1) or HSV-2 », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 30, 2003, 310-314.
25. COREY, L. et K.K. HOLMES. « Genital herpes simplex virus infections: Current concepts in diagnosis, therapy and prevention », *Annals of Internal Medicine*, vol. 98, 1983, p. 973-983.
26. WALD, A., M.L. HUANG, D. CARRELL, S. SELKE et L. COREY. « Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 188, 2003, p. 1345-1351.
27. SOLOMAN, A.R., J.E. RASMUSSEN, J. VARANI et C.L. PIERSON. « The Tzanck smear in the diagnosis of cutaneous herpes simplex », *Journal of the American Medical Association*, vol. 251, 1984, p. 633-635.
28. KOHL, S., E. ADAM, D.O. MATSON, R.H. KAUFMAN et G.R. DREESMAN. « Kinetics of human antibody responses to primary genital herpes simplex virus infection », *Intervirology*, vol. 18, 1982, p. 164-168.
29. LOPEZ, C., A.M. ARVIN et R. ASHLEY. « Immunity to herpesvirus infections in humans », dans B. Roizman, R.J. Whitley et C. Lopez (sous la dir. de), *The Human Herpesviruses*, New York, Raven Press, 1993.
30. ASHLEY, R.L., M. EAGLETON et N. PFEIFFER. « Ability of a rapid serology test to detect seroconversion to herpes simplex virus type 2 glycoprotein G soon after infection », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, 1999, p. 1632-1633.
31. ASHLEY, R.L. « Progress and pitfalls in serological testing for genital herpes », *Herpes*, vol. 1, 1994, p. 49-51.

32. DIAMOND, C., S. SELKE, R. ASHLEY, J. BENEDETTI et L. COREY. « Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 26, 1999, p. 221-225.
33. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. « Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 », *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations & Reports*, vol. 51, RR-6, 2002, p. 1-78.
34. WALD, A. et K. LINK. « Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: A meta-analysis », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, 2002, p. 45-52.
35. AOKI, F.Y. « Contemporary antiviral drug regimens for the prevention and treatment of orolabial and anogenital herpes simplex virus infection in the normal host: Four approved indications and 13 off-label uses », *Canadian Journal of Infectious Diseases*, vol. 14, 2003, p. 17-27.
36. COREY, L., J. BENEDETTI, C.W. CRITCHLOW et coll. « Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: Results of topical, intravenous and oral therapy », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 12, suppl. B, 1983, p. 79-88.
37. MERTZ, G.J., C.W. CRITCHLOW, J. BENEDETTI et coll.. « Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 252, 1984, p. 1147-1151.
38. MURPHY, S.M., F. RUCK et V.S. KITCHIN. « Oral famciclovir (FCV) a new antiherpes agent: Comparative study with acyclovir in clinic initiated treatment of first episode genital herpes (FGH) », résumé, communication présentée au congrès de l'European Academy of Dermatology and Venereology/Triaena, 1991, Athènes.
39. LOVELESS, M., J.R.W. HARRIS et S.L. SACKS. « Famciclovir in the management of first-episode genital herpes », *Infectious Diseases in Clinical Practice*, vol. 6, suppl. 1, 1997, p. S12-S16.
40. FIFE, K.H., R.A. BARBARASH, T. RUDOLPH, B. DEGREGORIO et R. ROTH. « Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial », The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group, *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 24, 1997, p. 481-486.
41. SPRUANCE, S.L., S.K. TYRING, B. DEGREGORIO, C. MILLER et K. BEUTNER. « A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis », Valaciclovir HSV Study Group, *Archives of Internal Medicine*, vol. 156, 1996, p. 1729-1735.
42. SACKS, S.L., F.Y. AOKI, F. DIAZ-MITOMA, J. SELLORS et S.D. SHAFRAN. « Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind, multicenter trial », Canadian Famciclovir Study Group, *Journal of the American Medical Association*, vol. 276, 1996, p. 44-49.
43. TYRING, S.K., J.M. DOUGLAS Jr, L. COREY, S.L. SPRUANCE et J. ESMANN. « A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections », The Valacyclovir International Study Group, *Archives of Dermatology*, vol. 134, 1998, p. 185-191.

44. WALD, A., D. CARRELL, M. REMINGTON, E. KEXEL, J. ZEH et L. COREY. « Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, 2002, p. 944-948.
45. ROMANOWSKI, B., R.B. MARINA et J.N. ROBERTS. « Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: A randomized study », Valtrex HS230017 Study Group, *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 30, 2003, p. 226-231.
46. PATEL, R., S. TYRING, A. STRAND, M.J. PRICE et D.M. GRANT. « Impact of suppressive antiviral therapy on the health related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 75, 1999, p. 398-402.
47. SACKS, S.L., R. FOX, P. LEVENDUSKY et coll. « Chronic suppression for six months compared with intermittent lesional therapy of recurrent genital herpes using oral acyclovir: Effects on lesions and nonlesional prodromes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 15, 1988, p. 58-62.
48. THIN, R.N., D.J. JEFFRIES, P.K. TAYLOR PK et coll. « Recurrent genital herpes suppressed by oral acyclovir: A multicentre double blind trial », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 16, 1985, p. 219-226.
49. MINDEL, A., I.V. WELLER, A. FAHERTY et coll. « Prophylactic oral acyclovir in recurrent genital herpes », *Lancet*, vol. 2, 1984, p. 57-59.
50. KINGHORN, G.R., M. JEAUVONS, M. ROWLAND et coll. « Acyclovir prophylaxis of recurrent genital herpes: Randomized placebo controlled crossover study », *Genitourinary Medicine*, vol. 61, 1985, p. 387-390.
51. HALSOS, A.M., A.P. SALO, A. LASSUS et coll. « Oral acyclovir suppression of recurrent genital herpes: A double-blind, placebo-controlled, crossover study », *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 65, 1985, p. 59-63.
52. BLOM, I., O. BÄCK, T. EGELRUD et coll. « Long-term oral acyclovir treatment prevents recurrent genital herpes », *Dermatologica*, vol. 173, 1986, p. 220-223.
53. MERTZ, G.J., C.C. JONES, J. MILLS J et coll. « Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 260, 1988, p. 201-206.
54. BAKER, D.A., J.G. BLYTHE, R. KAUFMAN, R. HALE et J. PORTNOY. « One-year suppression of frequent recurrences of genital herpes with oral acyclovir », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 73, 1989, p. 84-87.
55. KROON, S., C.S. PETERSEN, L.P. ANDERSEN, L.P. RASMUSSEN et B.F. VESTERGAARD. « Oral acyclovir suppressive therapy in severe recurrent genital herpes. A double-blind, placebo-controlled cross-over study », *Danish Medical Bulletin*, vol. 36, 1989, p. 298-300.
56. MOSTOW, S.R., J.L. MAYFIELD, J.J. MARR et J.L. DRUCKER. « Suppression of recurrent genital herpes by single daily dosages of acyclovir », *American Journal of Medicine*, vol. 85(2A), 1988, p. 30-33.
57. REITANO, M., S. TYRING, W. LANG W et coll. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: A large-scale dose range-finding study », International Valaciclovir HSV Study Group, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 178, 1998, p. 603-610.
58. DOUGLAS, J.M., C. CRITCHLOW, J. BENEDETTI et coll. « A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection », *New England Journal of Medicine*, vol. 310, 1984, p. 1551-1556.

59. STRAUSS, S.E., H.E. TAKIFF, M. SEIDLIN et coll. « Suppression of frequently recurring genital herpes. A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir », *New England Journal of Medicine*, vol. 310, 1984, p. 1545-1550.
60. MERTZ, G.J., M.O. LOVELESS, M.J. LEVIN et coll. « Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial », Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group, *Archives of Internal Medicine*, vol. 157, 1997, p. 343-349.
61. DIAZ-MITOMA, F., G.R. SIBBALD, S.D. SHAFRAN, R. BOON et R.L. SALTZMAN. « Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: A randomized controlled trial », Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group, *Journal of the American Medical Association*, vol. 280, 1998, p. 887-892.
62. PATEL, R., N.J. BODWORTH, P. WOOLLEY et coll. « Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: A placebo controlled study of once daily therapy », International Valaciclovir HSV Study Group, *Genitourinary Medicine*, vol. 73, 1997, p. 105-109.
63. STRAY-PEDERSEN, B. « Acyclovir in late pregnancy to prevent neonatal herpes simplex », *Lancet*, vol. 336, 1990, p. 756.
64. BRAIG, S., D. LUTON, O. SIBONY O et coll. « Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding », *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 96, 2001, p. 55-58.
65. SCOTT, L.L., P.J. SANCHEZ, G.L. JACKSON, F. ZERAY et G.D. WENDEL Jr. « Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, 1996, p. 69-73.
66. WATTS, D.H., Z.A. BROWN, D. MONEY et coll. « A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and caesarean delivery », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 188, 2003, p. 836-843.
67. SHEFFIELD, J.S., J.B. HILL, L.M. MOLLIER, et coll. « Valacyclovir prophylaxis to prevent herpes at delivery » *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 180, 2006, p.141-147.
68. REIFF-ELDRIDGE, R., C.R. HEFFNER, S.A. EPHRONS. « Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment » *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 182, 2000, p.159-163.
69. KIMBERLIN, D.W., C.Y. LIN, R.F. JACOBS et coll. « Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections », *Pediatrics*, vol. 108, 2001, p. 230-238.
70. BROWN, Z.A., A. WALD, R.A. MORROW, S. SELKE, J. ZEH et L. COREY. « Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant », *Journal of the American Medical Association*, vol. 289, 2003, p. 203-209.
71. BROWN, Z.A., S. SELKE, J. ZEH et coll. « The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, 1997, p. 509-515.
72. KROPP, R.Y., T. WONG, L. CORMIER, A. RINGROSE, J. EMBREE et M. STEBEN. « Epidemiology of neonatal herpes simplex virus infections in Canada », Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP), communication présenté à la conférence 2005 de l'International Society for STD Research (ISSTD), Amsterdam.

73. WHITLEY, R.J., L. COREY, A. ARVIN et coll. « Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 158, 1988, p. 109-116.
74. KIMBERLIN, D.W., C.Y. LIN, R.F. JACOBS et coll. « Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era », *Pediatrics*, vol. 108, 2001, p. 223-229.
75. ENRIGHT, A.M. et C.G. PROBER. « Neonatal herpes infection: Diagnosis, treatment and prevention », *Seminars in Neonatology*, vol. 7, 2002, p. 283-291.
76. KOSKINIEMI, M., J.M. HAPPONEN, A.L. JARVENPAA, O. PETTAY et A. VAHERI. « Neonatal herpes simplex virus infection: A report of 43 patients », *Pediatric Infectious Diseases*, vol. 8, 1989, p. 30-35.
77. PROBER, C.G., W.M. SULLENDER, L.L. YASUKAWA, D.S. AU, A.S. YEAGER, et A.M. ARVIN. « Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections », *New England Journal of Medicine*, vol. 316, 1987, p. 240-244.