

Recommandations suisses pour le traitement de l'herpès génital et de l'herpès du nouveau-né

Swiss Herpes Management Forum*

L'herpès génital est un problème d'importance croissante. Son diagnostic et sa prise en charge sont complexes. Les présentes recommandations ont été établies par un groupe multidisciplinaire de spécialistes, et ratifiées par toutes les Sociétés Médicales Suisses impliquées dans les soins de patients avec herpès génital (voir Appendice). Leur but est d'améliorer les soins des patients, de réduire la transmission horizontale et verticale et d'alléger le poids psychosocial de cette maladie.

* Membres du Swiss Herpes Management Forum: S. Büchner, Dermatologie, Hôpital universitaire de Bâle; P. Erni, GlaxoSmithKline, Münchenbuchsee; J. Garweg, Clinique ophtalmologique, Hôpital de l'île, Berne; S. Gerber, Gynécologie et Obstétrique, CHUV Lausanne; H. H. Hirsch, Policlinique de médecine interne, Hôpital universitaire de Bâle; W. Kempf, Dermatologie, Hôpital universitaire de Zurich; C. Kind, Hôpital pédiatrique de la Suisse orientale, St-Gall; U. Luper, Gynécologie et Obstétrique, Hôpital universitaire de Zurich; S. Lautenschlager, Ambulatoire Dermatologique Triemli, Zurich; P. Meylan, Institut de Microbiologie et Service des Maladies Infectieuses, CHUV Lausanne; D. Nadal, Infectiologie et Hygiène hospitalière, Clinique pédiatrique universitaire, Zurich; P. Reusser, Médecine interne, Hôpital du Jura Porrentruy; W. Wunderli, HUG Genève.

Soutenu par GlaxoSmithKline AG.

Correspondance:
Prof. Dr S. Büchner
Universitätsspital Basel
Dermatologische Poliklinik
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Tél. 061 265 40 87
Fax 061 265 57 42

E-mail: sbuechner@uhbs.ch

1. Introduction

Ce document s'adresse à des médecins praticiens. Ces recommandations ont été élaborées sur la base de recommandations récemment publiées en Europe et aux Etats-Unis [1, 2], avec des modifications liées soit à des données récemment publiées, soit aux particularités de la pharmacopée suisse. Nous avons pondéré les niveaux de preuve concernant les observations importantes sur la biologie, la clinique et le traitement des infections herpétiques, ainsi que les niveaux de recommandation selon une codification généralement admise (tab. 1).

Tableau 1
Niveaux de preuve et de recommandation.

Niveau de preuve	Type d'étude
I	Etude contrôlée et randomisée (ou revue systématique de telles études)
II	Etude contrôlée mais non randomisée
III	Etude de cohorte prospective
IV	Etude de cohorte rétrospective ou étude cas-témoin
V	Etude de série de cas, opinion d'experts

Niveau de recommandation	Niveau de preuve
A	Preuves solides à l'appui de la recommandation (en général, niveau I)
B	Preuves acceptables à l'appui de la recommandation (en général, niveau II ou III)
C	Preuves inadéquates (en général niveau IV ou V). Une recommandation peut être faite sur d'autres bases
D	Preuves acceptables à l'encontre de la recommandation (en général, niveau II ou III)
E	Preuves solides à l'encontre de la recommandation (en général, niveau I)

L'herpès génital est une infection virale acquise par contact mucocutané. L'infection primaire a une expression clinique variable, fréquemment asymptomatique [3]. Une infection primaire symptomatique comprend des signes locaux mais aussi fréquemment systémiques [4]. Les deux types d'Herpes simplex virus (HSV-1 et HSV-2) peuvent causer des infections primaires, avec une proportion croissante de HSV-1 en Europe [5, 6]. Ces virus établissent une infection latente dans les ganglions sensoriels sacrés, d'où ils peuvent réactiver avec production de virus dans la région génitale, avec ou sans symptômes. La fréquence des récurrences varie considérablement d'un individu à l'autre, et tend à décroître avec les années après la primo-infection, de manière variable selon les individus [7]. Au niveau génital, HSV-2 réactive beaucoup plus fréquemment que HSV-1. La prévalence de HSV-1 et HSV-2 peut être estimée par des tests sérologiques spécifiques de type. En Suisse, environ 70% des adultes sont infectés par HSV-1, tandis que 20% le sont par HSV-2 [8]. On estime qu'un Suisse sur vingt-cinq souffre d'un herpès génital

récidivant diagnostiqué, que trois ont un herpès génital méconnu tandis que un est infecté mais asymptomatique.

2. Transmission

Le risque de transmission existe même en l'absence de symptômes. En réalité, la majorité des transmissions horizontales (entre partenaires) ou verticales (mère–nouveau-né) se produisent lorsque le donneur est asymptomatique [9, 10] (III). Le taux de transmission dans le sens homme–femme est environ cinq fois plus élevé qu'en sens inverse (III). Des préservatifs en latex peuvent réduire le risque de transmission (C). Dans une étude prospective de couples monogames sérodiscordants [11] (I), le port de préservatifs lors de plus de 25 % des rapports réduisait significativement la transmission homme–femme, tandis qu'une telle protection ne pouvait être démontrée dans l'autre sens. Le traitement supprimeur par valaciclovir diminue la transmission dans des couples sérodiscordants de 50 % [12] (I). La fréquence croissante des pratiques oro-génitales explique l'augmentation de la fréquence de HSV-1 en tant que cause d'épisode initial d'herpès génital [13] (III). Une infection préalable par HSV-1 diminue la probabilité d'herpès symptomatique dû à HSV-2, tandis qu'un effet sur l'infection elle-même reste contesté [3].

L'herpès génital favorise la transmission de VIH chez des personnes infectées par HSV-2 [14] (III). Toute mesure de prévention de la transmission de HSV-2 contribue donc indirectement à la prévention de VIH (B).

3. Diagnostic

3.1 Présentations cliniques

3.1.1 Infection primaire

Chez plus de la moitié des patients, l'infection primaire n'est pas reconnue [3]. Si des symptômes sont présents, ils se produisent entre 3 et 15 jours après l'exposition à un partenaire infecté et se manifestent par des groupes de vésicules qui progressent vers l'ulcération en quelques jours. La maladie primaire est typiquement sévère avec de nombreux ulcères étendus et des adénopathies inguinales douloureuses. Plus de la moitié des patients souffrent de symptômes constitutionnels. Jusqu'à 20% des patients, surtout les femmes, souffrent de dysurie, allant jusqu'à la rétention urinaire, et une minorité développe une méningite aseptique [15]. Les lésions disparaissent

complètement après 2–3 semaines. Les deux types d'HSV produisent un syndrome clinique identique.

Des épisodes non primaires ou initiaux en présence d'anticorps préexistants contre HSV sont moins sévères, s'accompagnant plus rarement de symptômes généraux. En pratique cependant, il peut être impossible de distinguer entre une infection primaire ou initiale.

3.1.2 Herpès génital récurrent

HSV peut réactiver dans le tractus génital avec ou sans symptômes. Classiquement, on observe des bouquets de vésicules qui progressent vers l'ulcération, deviennent croûteuses et guérissent en une semaine. L'étendue des lésions est plus faible que dans l'infection primaire, et les symptômes généraux rares [16]. Après un épisode primaire symptomatique dû à HSV-2, près de 89 % des patients présentent des récurrences symptomatiques d'une fréquence et d'une sévérité variable [17] (III). La fréquence de récurrence dans la région génitale est beaucoup plus élevée avec HSV-2 qu'avec HSV-1 [18] (III). Une récurrence est souvent précédée de prodromes de type douleur névralgique avec brûlure ou démangeaison.

Cependant, dans beaucoup de cas, les lésions et leur localisation sont moins typiques et, en l'absence d'une anamnèse soignée et de tests diagnostiques appropriés ciblés, l'herpès génital ne sera pas reconnu [16, 19, 20] (III). D'ailleurs, une information détaillée de patientes avec une infection par HSV-2 prouvée sérologiquement mais déclarant n'avoir pas d'herpès génital conduit la moitié d'entre elles à reconnaître des symptômes [20] (III).

Des localisations atypiques (fessières, anales ou sur les cuisses) sont relativement fréquentes (jusqu'à 61 % chez les femmes), parfois accompagnées de douleurs à caractère névralgique [21] (IV). Dans tous ces cas, il est justifié de pratiquer des examens virologiques pour assurer le diagnostic clinique (C).

Des présentations atypiques deviennent aussi plus courantes avec l'augmentation de la population de patients immunodéficients, p.ex. après transplantation ou infection par VIH. On observe alors des lésions chroniques et étendues.

Une classification des différents types d'épisodes d'herpès génital se trouve dans le tableau 2.

3.2 Détection des infections causées par HSV

Pour démontrer une infection herpétique, on dispose de méthodes de détection directe du virus ou de ses composants (tab. 3) et indirecte, par la mise en évidence dans le sérum d'anticorps dirigés contre le virus [22–24].

3.2.1 Détection du virus

Les méthodes de détection du virus se fondent sur trois approches:

- détection du virus en culture cellulaire;
- détection d'antigènes viraux aux moyens d'anticorps spécifiques (tests immunoenzymatiques ou immunofluorescents);
- détection d'acides nucléiques viraux par amplifications (PCR).

Les propriétés et l'utilisation de ces tests sont présentés dans le tableau 3.

3.2.2 Détection d'anticorps contre le virus herpétique

La mise en évidence d'IgG dirigés contre la glycoprotéine G d'HSV-1 (gG-1) ou de la glycoprotéine G d'HSV-2 (gG-2) permet le diagnostic de l'infection latente par HSV-1 ou HSV-2 chez le patient ou son partenaire même en l'absence de lésions. Les trousse diagnostiques commercialisées actuellement, capables de distinguer les anticorps contre HSV-1 et HSV-2, utilisent généralement des glycoprotéines recombinantes (voir les listes publiées par l'OFSP: www.bag.admin.ch/md/ivd/list_h.pdf).

Malgré l'importance de la sérologie spécifique de type pour le conseil des partenaires et pour la prise en charge des patients consultant pour maladies sexuellement transmises, il faut connaître ses limites. Un résultat négatif pour un type ne permet pas de conclure automatiquement à une infection primaire par ce type:

- Lors d'une primo-infection, il faut des semaines, voire des mois avant que la réponse immunitaire type-spécifique à HSV ne se complète. L'apparition des anticorps IgG dirigés contre gG-2 se produit en moyenne après huit semaines voire plus pour ceux contre gG-1. Le traitement antiviral peut en outre retarder la réponse immunitaire (séroconversion).
- Les IgG dirigés contre gG-1 ou gG-2 peuvent disparaître peu à peu en l'absence de réexposition ou de réactivation du virus latent [25].
- Dans de très rares cas, la réponse immunitaire humorale n'est pas dirigée contre la protéine gG-2 utilisée dans le test.

4. Prise en charge de l'herpès génital

La prise en charge est fondée sur l'emploi de médicaments antiviraux. La prescription doit tenir compte du type d'épisode (primaire, récidivant), des caractéristiques du patient (immuno-compétent, immunodéficient, femme enceinte, nouveau-né) et de la visée du traitement (thérapeutique-épisodique, prophylactique-suppressur).

Les médicaments antiviraux par voie systémique diminuent les signes et symptômes de l'herpès dans le traitement de l'épisode initial et aussi, à un moindre degré, des récurrences. Lorsqu'ils sont utilisés en traitement suppressur, ils diminuent dramatiquement la fréquence

Tableau 2

Classification des différents types d'épisodes d'herpès génital.

Manifestations cliniques	Type de HSV détecté	Anticorps anti-HSV	Classification des infections
Symptômes reconnus comme herpès génital: premier épisode	HSV-2	Aucun	HSV-2 primaire
	HSV-1	Aucun	HSV-1 primaire
	HSV-2	HSV-2	HSV-2 non primaire
	HSV-1	HSV-1	HSV-1 non primaire
	HSV-2	HSV-1	HSV-2 initial
Symptômes reconnus comme herpès génital: épisode récurrent	HSV-2	HSV-2 avec ou sans HSV-1	HSV-2 récurrent
	HSV-1	HSV-1 avec ou sans HSV-2	HSV-1 récurrent
Absence d'épisode d'herpès génital	HSV-2	HSV-2 avec ou sans HSV-1	Excrétion asymptomatique d'HSV-2
	HSV-1	HSV-1 avec ou sans HSV-2	Excrétion asymptomatique d'HSV-1
Symptômes non reconnus en tant qu'herpès génital	HSV-2	HSV-2 avec ou sans HSV-1	HSV-2 génital symptomatique, non reconnu
	HSV-1	HSV-1 avec ou sans HSV-2	HSV-1 génital symptomatique, non reconnu

Tableau 3
Détection du virus.

Méthode	Echantillon	Sensibilité [22-24]	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Isolément du virus en culture de cellule (Prix: 80 points)	Lésions cutanées (stade) – vésicules – ulcérations – croûtes – sans lésions Biopsies Frottis conjonctival / râclage cornéen Prélèvements de nouveau-nés: voir chapitre 8	>90% 80% 40% <40% 40–80% inconnue	>95%	– Prélèvement simple – Typage et détermination de la résistance (aux antiviraux) possibles	– Laboratoires spécialisés seulement – Milieu de transport nécessaire – Transport rapide, réfrigéré et protégé de la lumière – Résultat disponible après 2–7 jours – Inadéquat pour le liquide céphalo-rachidien (LCR)
Détection de l'antigène par ELISA° (Prix: 35 points)	Frottis de lésions Liquide et plancher de vésicule	41–80%	80%	– Prélèvement simple – Rapide (possible en < 4h) – Typage possible	– Seulement pour des vésicules fraîches
Immuno-fluorescence (détection de cellules infectées) (Prix: 25 points)	Frottis, coupes histologiques, frottis de plancher de vésicule	41–70%	>95%	– Rapide (possible en < 4h) – Typage possible	– Seulement pour des vésicules fraîches – Laboratoires spécialisés seulement – Techniquement exigeant – Non standardisé
«Polymerase chain reaction» (PCR) (Prix: 170 points)	LCR Humeurs oculaires Lésions cutanées, contenu de vésicules ou frottis de muqueuses avec ou sans lésion	98% * *	>95% >99%	– Méthode la plus sensible – Résultat en 24 h – Pas de précautions particulières pour le transport – Applicable jusqu'à quelques jours après le début du traitement – Typage possible – Test de susceptibilité génotypique possible – Méthode de choix pour le LCR	– Laboratoires spécialisés seulement – Méthode non standardisée – Risque de contaminations – La PCR n'est pas validée pour tous les échantillons

° ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; * environ 20% plus sensible que la culture.

des récurrences. Cependant, ces médicaments n'ont pas la capacité d'éradiquer l'infection latente, ni de modifier le risque, la fréquence et la sévérité des récurrences après que le traitement supprimeur est arrêté. Des études randomisées indiquent que trois médicaments ont un effet clinique semblable sur l'herpès génital: aciclovir, valaciclovir et famciclovir. Le valaciclovir, le L-valine-ester d'aciclovir, jouit d'une biodisponibilité nettement meilleure que l'aciclovir. Le famciclovir, un promédicament estérifié de penciclovir, a également une biodisponibilité élevée.

Un traitement topique avec ces antiviraux n'offre pas de bénéfice clinique détectable [26] (I) et n'est pas recommandé (E).

4.1 Traitement du premier épisode

Les symptômes généralement sévères justifient un traitement antiviral. Il devrait être débuté aussi tôt que possible sans attendre les résultats des tests de laboratoire (A). La durée de la maladie est raccourcie d'environ une semaine si le traitement débute dans les cinq jours après le début des symptômes [27–30]. Les régimes recommandés figurent au tableau 4. La posologie de 2×1000 mg de valaciclovir par jour utilisée aux Etats-Unis repose sur l'étude de Fife et al. [30] (A). Dans la mesure cependant où 2×500 mg de valaciclovir produisent des taux sériques supérieurs à ceux atteints avec 5×200 mg d'aciclovir [31], on préfère 2×500 mg de valaciclovir en Europe (A). L'efficacité de ce régime a été vérifiée dans une étude contrôlée [32] (I). En cas de lésions persistantes, particulièrement chez des patients immunocompromis, la durée du traitement doit être au moins de 14 jours. Les trois médicaments semblent d'une efficacité comparable, et le choix se fonde sur des critères de tolérance, de compliance et de coût. Il n'existe pas d'évidence clinique que le traitement de l'épisode initial affecte le taux subséquent de récurrence [33–35] (I).

Les complications suivantes nécessitent une hospitalisation: troubles sphinctériens avec rétention urinaire, méningisme, symptômes généraux sévères, et l'impossibilité de prendre un traitement oral. En cas de rétention urinaire, une sonde à demeure peut être mise en place pour quelques jours. On préfère alors la voie sus-pubienne (C).

L'utilisation d'analgésiques appropriés est recommandée. Les agents anesthésiques locaux sont à utiliser prudemment à cause du risque de sensibilisation. Un traitement antiseptique et antiphlogistique avec des solutions iodées ou astringentes (extraits d'écorce de chêne) en bain de siège ou application de compresses est recommandé (C).

4.2 Traitement des épisodes récurrents

Selon la gravité des récurrences, un traitement antiviral oral épisodique, ou supprimeur, ou simplement de soins locaux non spécifiques seront indiqués. Le choix entre ces trois approches doit être fait de manière individualisée après discussion avec le patient. Un traitement épisodique, d'une durée de 2 à 5 jours (tab. 4), initié durant les 24 heures après le début des symptômes, a la capacité de réduire la durée d'un épisode de 1 à 2 jours [29, 36–42]. Un traitement supprimeur a la capacité de supprimer environ 80% des récurrences et a donc un impact beaucoup plus grand sur la morbidité liée à l'herpès génital [43] (I).

4.2.1 Traitement épisodique

Compte tenu de la nécessité d'une prise rapide des médicaments à l'apparition des symptômes, il faut fournir au patient soit un starter d'antiviraux, soit une prescription avec des instructions pour débiter le traitement lui-même (tab. 4) [37–42] (C).

4.2.2 Traitement supprimeur

Une réduction de 70 à 80% de la fréquence des récurrences a été démontrée chez des collectifs de patients souffrant de récurrences fréquentes (>6 par année) [44] (I). La sécurité et l'efficacité d'un traitement supprimeur a été démontré pour plus de 10 ans pour l'aciclovir [45], et pour plus d'un an pour le valaciclovir et le famciclovir [29, 44, 46–48]. Le régime de valaciclovir 2×250 mg par jour est marginalement plus efficace que 1×500 mg et de ce fait est recommandé aux patients ayant plus de 10 récurrences par année [44] (A). Le traitement supprimeur améliore significativement la qualité de vie [49] (I). Au fil des années, la fréquence de récurrences baisse de manière variable d'un patient à l'autre [7]. Il est donc justifié d'effectuer après 6–12 mois un arrêt du traitement supprimeur, pour une durée permettant d'estimer la fréquence résiduelle (i.e. au moins deux récurrences) [50] (B). En cas de persistance de récurrences fréquentes ou sévères, il est tout à fait possible de reprendre un traitement supprimeur qui ne conduit ni à des effets secondaires notables, ni à la sélection de souches résistantes [51] (IV).

Le traitement supprimeur avec le valaciclovir de personnes avec récurrences a un autre effet majeur: la réduction de la transmission de HSV-2 dans des couples monogames sérodiscordants. A la dose de 500 mg par jour, on observait une réduction de 50% de la transmission de HSV-2 et de 75% de l'apparition d'un herpès génital clinique chez le partenaire réceptif (12) (I).

4.3 Prise en charge de l'herpès génital chez l'hôte immunocompromis

Chez l'hôte immunocompromis, en particulier avec infection VIH à un stade avancé, on observe des lésions ulcérées chroniques ou sévères. Chez ces patients, un traitement épisodique ou supprimeur est fréquemment indiqué [29] (B). Dans des cas sévères (p.ex. avec dissémination viscérale) ou en cas d'incapacité d'avaler des médicaments, la voie veineuse peut être nécessaire (tab. 4). Chez ces patients, la probabilité de sélection de souche résistante augmente avec la profondeur de l'immunosuppression et avec le nombre de cures d'antiviraux. La prise en charge de patients dont les lésions ne répondent plus au traitement standard devrait être effectuée en consultation avec des spécialistes familiaux de ces problèmes (C).

5. Information aux patients

L'information et le conseil aux patients fait partie intégrante de la prise en charge de l'herpès génital, avec deux buts: aider le patient à supporter sa maladie et prévenir la transmission sexuelle et périnatale [59]. Il n'est généralement pas possible de donner cette information dans le cadre d'une seule consultation et beaucoup de patients peuvent bénéficier d'autres sources d'information: imprimés et sites internet (p.ex. www.herpessalliance.org, www.herpessnet.ch).

Il ne faut pas sous-estimer le poids sociopsychologique de l'herpès qui est souvent ressenti comme une maladie stigmatisante et a un impact significatif sur la qualité de vie. L'«empowerment» lié à l'information permet au patient de maîtriser mieux des sentiments négatifs liés à la gravité de la maladie, et au risque de transmis-

Tableau 4

Prise en charge de l'herpès génital.

	Episode initial	Episodes récurrents
<i>Patients immunocompétents</i>		
Traitement épisodique	<p><i>Enregistrés en Suisse:</i></p> <p>Aciclovir oral 5 × 200 mg/j × 5–10j [27, 34] (A) Valaciclovir 2 × 500 mg/j × 5–10j (A) Famciclovir 3 × 250 mg/j × 5–10j (C*) Aciclovir iv 3 × 5 mg/kg/j × 5j [28, 35] (A)</p> <p><i>Autres régimes:</i></p> <p>Aciclovir oral 3 × 400 mg/j × 7–10j (C) Valaciclovir 2 × 1000 mg/j × 7–10j [30] (A)</p>	<p><i>Enregistrés en Suisse:</i></p> <p>Aciclovir oral 5 × 200 mg/j × 5j [38, 39] (A) Valaciclovir 2 × 500 mg/j × 3–5j [37, 42] (A) Famciclovir 2 × 125 mg/j × 5j [40] (A)</p> <p><i>Autres régimes:</i></p> <p>Aciclovir oral 3 × 400 mg/j × 5j (C) Aciclovir oral 3 × 800 mg/j × 2j [41] (A)</p>
Traitement supprimeur (recommandé si >6 récurrences par années, et/ou avec impact sévère sur la qualité de vie)	–	<p>Aciclovir oral 2 × 400 mg/j [52, 53] (A) Valaciclovir 2 × 250 mg/j (>10 récurrences/an) ou 1 × 500 mg/j (< 10 récurrences/an) [37] (A) Famciclovir 2 × 250 mg/j [47, 48] (A)</p>
<i>Patients immunodéficients</i>		
Traitement épisodique	Consulter un spécialiste (C)	<p>Aciclovir iv 3 × 5 mg/kg/j [54] (A) Aciclovir 5 × 400 mg/j [55] (A) Valaciclovir 2 × 1000 mg/j [56] (C) Famciclovir 2 × 500 mg/j [57] (A, patients avec SIDA)</p>
Traitement supprimeur	–	<p>Aciclovir 2–3 × 400–800 mg/j [54] Valaciclovir 2 × 500 mg/j (A*) Famciclovir 2 × 500 mg/j [58] (A)</p>
Traitement symptomatique	Traitement analgésique, antiseptique et antiphlogistique (C)	Traitement analgésique, antiseptique et antiphlogistique (C)
<i>Grossesse</i>		
Traitement épisodique	<p>Aciclovir oral 5 × 200 mg/j × 10j Valaciclovir 2 × 500 mg/j × 10j^o</p>	<p>Aciclovir oral 5 × 200 mg/j × 5j Valaciclovir 2 × 500 mg/j × 5j</p>
Traitement supprimeur dès la 36 ^e semaine à la naissance	<p>Aciclovir oral 3 × 400 mg/j Valaciclovir 2 × 250 mg/j</p>	<p>Aciclovir oral 3 × 400 mg/j Valaciclovir 2 × 250 mg/j</p>
* publié sous forme de résumé, cité dans [29]; ^o Aciclovir pregnancy registry and valaciclovir pregnancy registry, 1 June 1984–30 April 1999.		

sion [60] (B). Il faut aussi informer les patients que HSV-2 n'est pas en cause dans la pathogénèse du cancer du col (A).

Les messages spécifiques à discuter avec les patients se trouvent dans le tableau 5 (check-list d'information au patient).

6. Prise en charge des partenaires

Les partenaires sexuels des patients atteints d'herpès génital bénéficient d'une prise en charge. Ceux qui sont symptomatiques devraient être pris en charge en conséquence. Ceux qui sont asymptomatiques devraient être interrogés concernant d'éventuelles lésions génitales, éduqués à reconnaître les symptômes d'herpès et on devrait leur proposer une sérologie spécifique de type pour HSV (C).

7. L'herpès génital durant la grossesse

7.1 Transmission verticale

Aussi bien le HSV-2 que le HSV-1 peuvent être transmis de la mère à l'enfant lors de l'accouchement et peuvent provoquer une infection souvent sévère chez le nouveau-né. En Suisse, l'incidence de l'herpès néonatal est vraisemblablement basse, basée sur les résultats d'une étude nationale en cours [61].

Le risque de transmission périnatale dépend du caractère de l'épisode en cours (une primo-infection représente un risque nettement supérieur par rapport à une récurrence) et du type de virus (HSV-1 > HSV-2). En cas d'une détection positive du virus au moment de l'accouchement, cette transmission peut varier entre 30% lors d'une primo-infection et <1% lors d'une récurrence [62, 63]. Le risque de transmission verticale est réduit lorsque l'on pratique une césarienne (OR 0,14, IC 95%, 0,02–1,08) [62] (III).

7.2 Evaluation des risques pour le nouveau-né

La distinction clinique entre une primo-infection, une infection initiale avec l'autre type HSV et une réactivation pendant la grossesse n'est pas possible (III). Cependant elle serait d'un intérêt particulièrement important pour l'évaluation du risque qu'encourt le nouveau-né. Une première manifestation d'un herpès génital pendant la grossesse ne correspond pas dans la plupart des cas à une infection primaire [64]. A l'inverse, la majorité des primo-infections sont totalement asymptomatiques [63]. En outre, un épisode apparaissant cliniquement comme une récurrence

peut également être une infection initiale par l'autre sérotype et ainsi peut représenter un risque accru pour le nouveau-né [62]. Ces observations font apparaître l'inutilité d'une prise en charge distincte des épisodes primaires et des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse. Cette approche pourra être différente lorsque la nature précise de l'infection peut être caractérisée par la détermination du type viral et des anticorps type-spécifique.

Aucun dépistage, qu'il soit sérologique ou viral (par culture ou PCR) effectué avant l'accouchement, ne permet une identification fiable des nouveau-nés à risque d'un herpès néonatal [62] (III). Pour cette raison, un tel dépistage de routine ne peut pas être recommandé (D). La valeur d'un dépistage sérologique en début de grossesse afin d'identifier les patientes à risque de développer une primo-infection est en cours d'évaluation.

7.3 Traitement des femmes enceintes présentant une primo-infection d'un herpès génital ou une récurrence

7.3.1 Traitement des épisodes cliniques

Toutes patientes présentant un premier épisode clinique ou une récurrence pendant la grossesse peuvent être traitées par aciclovir ou valaciclovir selon les recommandations d'usage (tab. 4). Ces traitements ne semblent pas représenter un risque accru pour le fœtus [65, 66].

7.3.2 Traitement supprimeur

Des études randomisées ont montré qu'un traitement supprimeur à partir de la 36^e semaine de grossesse jusqu'à l'accouchement réduit la fréquence de manifestations cliniques ainsi que l'excrétion du virus au moment de l'accouchement et de ce fait permet d'éviter un certain nombre de césariennes [67–70] (I) (A).

7.3.3 Mode d'accouchement

Une anamnèse positive d'herpès génital en l'absence de symptômes génitaux (lésions actives ou prodromes de douleurs ou brûlures) au début de l'accouchement n'est pas une indication de césarienne électorale [70] (E). En présence de lésions herpétiques cliniques ou d'une détection positive du virus ou des deux lors de l'accouchement, la césarienne constitue une mesure de prévention efficace [62] (III) et est par conséquent indiquée (B). Lors de rupture des membranes, dans la mesure où la maturité pulmonaire fœtale est acquise, une césarienne doit être pratiquée aussi vite que possible, au plus dans un délai de 4 à 6 heures [69] (B).

Tableau 5
Check-list d'information au patient.

Sujet à discuter	Points particuliers
<i>Histoire naturelle et épidémiologie</i>	
Décours de la maladie et manifestations	<p>Expliquer le potentiel de récurrence, d'excrétion asymptomatique et de transmission</p> <p>Mentionner que l'herpès génital peut être causé par HSV-2 ou par HSV-1</p> <p>Mentionner qu'au niveau mondial, de l'ordre de 1/6 individu est infecté</p> <p>Souligner que dans 80% des cas, l'infection n'est pas reconnue parce que les symptômes sont minimes ou absents</p>
Information au(x) partenaire(s)	<p>Motiver le patient à informer les partenaires présents et futurs de son état infectieux</p> <p>Les partenaires sexuels de personnes infectées doivent être informés qu'ils peuvent être infectés même en l'absence de symptômes</p> <p>Un test sérologique spécifique de type peut aider à préciser si des précautions sont utiles à prévenir la transmission</p>
Excrétion virale asymptomatique	<p>Expliquer que l'excrétion virale asymptomatique est responsable de la majorité des transmissions</p> <p>Mentionner qu'elle se produit plus fréquemment dans l'année qui suit l'infection primaire, chez les patients immunodéficients et chez les patients avec récurrences cliniques fréquentes (>12/an)</p> <p>Mentionner que HSV-2 est excrété asymptomatiquement beaucoup plus fréquemment que HSV-1</p>
Mode de transmission	<p>Expliquer que la transmission se produit par contact direct cutané ou muqueux (même en l'absence de pénétration, par exemple lors de «petting»)</p> <p>La transmission peut se produire aussi par contact uro-génital, et d'autres localisations peuvent aussi se produire par (auto)inoculation</p> <p>Souligner que l'excrétion de virus est pratiquement certaine si des prodromes ou des lésions sont présents. On devrait donc renoncer à des contacts sexuels avec des partenaires non infectés à ces moments</p>
Utilisation de préservatifs	<p>Informé du fait que les préservatifs en latex sont connus pour protéger de la transmission dans le sens homme-femme</p>
Herpès néonatal	<p>Présenter l'herpès néonatal comme une complication très sérieuse, quoique rare</p> <p>Les femmes enceintes ou en âge de procréer qui sont infectées par HSV-2 doivent en informer leur obstétricien, sage-femme et pédiatre</p> <p>Les femmes enceintes non infectées par HSV-2, respectivement HSV-1, doivent être informées du danger à avoir des contacts sexuels (respectivement génitaux et uro-génitaux) avec un partenaire infecté, particulièrement au troisième trimestre</p>
Symptômes atypiques	<p>Les individus asymptomatiques chez lesquels une infection par HSV-2 a été diagnostiquée par sérologie spécifique de type doivent être informés, en particulier sur les possibles manifestations cutanéomuqueuses, y compris atypiques</p>
<i>Options thérapeutiques</i>	
Options	<p>Expliquer les options (traitement antiviral épisodique, traitement supprimeur, traitement symptomatique local)</p>
Traitement supprimeur	<p>Expliquer que des récurrences peuvent se produire malgré le traitement supprimeur, et qu'elles ne durent habituellement que quelques jours</p> <p>Dans cette situation, on augmente le dosage de l'antiviral conformément au régime de traitement épisodique (tab. 4)</p> <p>Souligner le fait que ce traitement ne change pas l'histoire naturelle de la maladie, et que des récurrences sont à attendre après l'arrêt de ce traitement</p> <p>La fréquence de récurrences généralement a tendance à diminuer au fil des années, à un taux qui varie selon les patients. Certains patients vont donc présenter des récurrences fréquentes à l'arrêt du traitement supprimeur, auquel cas le traitement supprimeur peut être repris</p>
Effet sur l'excrétion virale	<p>Souligner que le traitement supprimeur par valaciclovir diminue l'excrétion de virus et le risque de transmission de moitié [12] (I)</p>
Tolérance	<p>Rassurer le patient concernant le risque très faible d'effets secondaires et de développement de souches résistantes sous traitement supprimeur</p>

Dans un contexte d'immaturation pulmonaire, nous ne disposons pas de données suffisantes permettant de définir des recommandations précises. La poursuite de la grossesse dans ce contexte semble ne comporter qu'une faible augmentation du risque d'une infection fœtale/néonatale en dépit d'un traitement maternel antiviral (avec ou sans maturation pulmonaire). Cette attitude expectative doit être évaluée par rapport au risque de prématurité (qui dépend essentiellement de l'âge gestationnel) lié à une extraction immédiate par césarienne [69]. Le risque lié à une attitude expectative lors d'un herpès récurrent et une rupture prématuré préterme des membranes apparaît comme peu important [70] (IV) (B). Dans de telles situations complexes un transfert immédiat auprès d'un centre spécialisé est recommandé (C).

Si la poche des eaux est intacte et en l'absence de contractions, un herpès génital récurrent dans les semaines précédents le terme n'est jamais une indication de césarienne électorale [70] (D). Il convient de se rappeler que même à 37 et 38 semaines de grossesse, il existe encore un certain risque de syndrome de détresse respiratoire néonatale qui sera significativement accru si la naissance s'effectue en pratiquant une césarienne [71] (III).

Après un épisode symptomatique d'un herpès génital récurrent pendant la grossesse, un accouchement par voie basse est possible en absence de toute lésion clinique au moment de l'accouchement. Cependant si la patiente présente durant le troisième trimestre une infection génitale primaire ou initiale, le mode optimal d'accouchement n'est pas précisément défini. La plupart des guidelines préconisent une césarienne électorale pour toutes patientes ayant développé une infection clinique primaire dans les 4 à 6 semaines avant l'accouchement [1, 72–76] (IV) (C). Mais certains experts estiment que le fœtus reste à risque de contamination lors d'accouchement par voie basse jusqu'à l'apparition des anticorps type-spécifique IgG, qui peut prendre jusqu'à 8 à 12 semaines [77] (C).

8. Infection néonatale herpétique

8.1 Tableau clinique

L'herpès néonatal se manifeste par trois tableaux cliniquement différents. La forme la plus fréquente (50% des cas) et la plus légère reste localisée sur la peau et/ou les yeux ou la bouche. L'infection touchant de manière prédominante le SNC, l'encéphalite herpétique néonatale (33%) se manifeste par une léthargie et des convulsions

et entraîne très fréquemment des séquelles secondaires. La forme disséminée (17%) est liée à une mortalité élevée et s'accompagne d'une hépatite, d'une pneumonie, d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'un état de choc [78].

Lors de l'établissement du diagnostic on observe les symptômes suivants: des vésicules cutanées 68%, un état fébrile 39%, une somnolence 38%, des convulsions 27%, une conjonctivite 19%, une pneumonie 13%, une coagulation intravasculaire disséminée 11%.

Il est rare que les symptômes soient déjà présents à la naissance, mais ils peuvent survenir chez 60% d'entre eux au-delà de cinq jours de vie. Parfois les symptômes ne se présentent que 4 à 6 semaines après la naissance [79] (III).

8.2 Diagnostic

8.2.1 Attitude en cas d'exposition périnatale connue à HSV

En présence d'un herpès génital manifeste lors de l'accouchement ou d'excrétion connue du virus chez la mère, une culture de frottis des tissus conjonctifs, oro-pharyngiens et rectaux du nouveau-né est recommandée. Pour mettre en évidence une transmission (et non seulement une contamination), les frottis doivent être prélevés dans les 24 à 48 premières heures de vie du nouveau-né [69] (C).

La surveillance du nouveau-né doit être attentive et suffisamment longue (jusqu'à 4 à 6 semaines), pour déceler la survenue de tout symptôme d'herpès néonatal. A la sortie de l'hôpital, les parents doivent en être adéquatement informés (B).

8.2.2 Attitude en cas de suspicion d'infection herpétique

La majorité des cas d'herpès néonatal surviennent alors que l'anamnèse d'herpès génital est négative chez la mère [63]. Il convient donc de rechercher immédiatement une infection à HSV chez tous les nouveau-nés présentant des symptômes correspondants (B). Un tiers des nouveau-nés atteints d'herpès ne présente pas de lésions cutanées caractéristiques, ce qui constitue par conséquent un défi particulier en matière de diagnostic [79].

Il faut penser à un herpès néonatal en particulier en cas de:

- lésions caractéristiques de la peau ou des muqueuses;
- conjonctivite, en particulier en cas de conjonctive oculaire injectée ou de kératite;
- convulsions et/ou somnolence, en absence de toute autre explication;

- état fébrile ou autres symptômes systémiques, sans autre explication.

En cas de suspicion d'herpès néonatal, il convient de pratiquer les examens suivants [62] (C):

- culture des frottis des vésicules, tissus conjonctifs, oro-pharyngiens, culture des selles/rectum, urine et sang;
- ponction lombaire avec recherche de HSV par PCR (la culture du liquide céphalo-rachidien est moins sensible);
- tests biologiques de routine y compris les transaminases et la crase;
- imagerie cérébrale et/ou examen ophtalmologique selon les cas.

8.3 Traitement et pronostic

Un traitement à haute dose pendant une durée suffisamment longue avec aciclovir par voie intraveineuse a prouvé son efficacité [78] (II), toutefois, une infection néonatale herpétique reste associée à une mortalité et morbidité résiduelle certaine. Alors que la forme localisée se soigne toujours sans laisser de séquelles, l'atteinte du SNC entraîne une mortalité de 6 % et des séquelles résiduelles chez 69 % des cas. L'infection disséminée a une issue fatale dans 31 % des cas et entraîne des séquelles secondaires dans 17 % des cas [78]. Le facteur déterminant du pronostic est le délai écoulé avant la mise en place du traitement dans l'évolution de la maladie (III).

Pour obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques, en cas de suspicion clinique d'herpès néonatal, il convient de débiter immédiatement après prélèvement des échantillons diagnostiques décrits au chapitre précédent, une thérapie intraveineuse par aciclovir à raison de 60 mg/kg par jour en trois administrations (A). En cas d'examens virologiques négatifs, le traitement peut être suspendu. En cas d'infection localisée à HSV, la durée de traitement est de 14 jours, et en cas d'atteinte du SNC ou d'infection disséminée, de 21 jours [78] (B). Si l'infection touche les yeux, une thérapie antivirale locale doit en plus être instaurée.

Après un herpès néonatal, des récurrences cutanées peuvent survenir pendant une certaine période. Le rôle d'un traitement suppressor n'est pas encore défini dans de telles situations. En cas d'infection oculaire, un examen ophtalmologique devra être pratiqué 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement pour exclure une kératite.

Un traitement préventif par aciclovir des nouveau-nés asymptomatiques dont les mères souffrent d'herpès génital n'a pas de fondement

certain et n'est pas de ce fait recommandé [69] (D).

8.4 Mesures préventives

Les nouveau-nés présentant une infection confirmée ou soupçonnée à HSV doivent être isolés et seront soignés en évitant tout contact direct avec les lésions de la peau et des muqueuses ainsi que les sécrétions et les liquides corporels.

Les lésions herpétiques situées sur les lèvres, les doigts, les mamelons de la mère ou d'autres personnes qui ont un contact direct avec des nouveau-nés peuvent également constituer un risque de transmission nosocomiale, toutefois faible, d'infection herpétique néonatale. La mère, le père, les visiteurs et le personnel soignant lors du séjour à l'hôpital doivent par conséquent en être informés et doivent prendre les mesures nécessaires (protection/isolement des lésions pour éviter un contact direct avec la peau ou les muqueuses du nouveau-né). Il n'est pas nécessaire d'exclure le personnel soignant souffrant d'herpès labial des soins au nouveau-né lorsque ces mesures de précautions sont observées [69] (B).

9. Ophtalmologie

En raison du risque élevé de complications, même pour des infections herpétiques épithéliales «bénignes» de la cornée et d'un risque extrêmement élevé de séquelles visuelles graves, on fera contrôler tous les patients présentant une atteinte oculaire par un ophtalmologue.

10. Références

- 1 Patel R, Barton SE, Brown D, Cowan FM, Kinghorn GR, Munday PE, et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001;12(Suppl 3):34-39.
- 2 Workowski KA, Levine WC, Wasserheit JN. U.S. Centers for disease control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: an opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med* 2002; 137(4):255-62.
- 3 Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV Vaccine Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(19):1432-8.
- 4 Diamond C, Selke S, Ashley R, Benedetti J, Corey L. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. *Sex Transm Dis* 1999;26:221-5.

- 5 Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm Infect* 2000;76(3):179-82.
- 6 Jolivet P, Meylan PRA. Herpès génital: l'épidémie silencieuse? *Méd Hyg* 2001;59:781-9.
- 7 Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131(1):14-20.
- 8 Buenzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan P. Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in western and southern Switzerland in adults aged 25–74 in 1992–93: a population-based study. *BMC Infect Dis* 2004; 4:10.
- 9 Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992;116(3):197-202.
- 10 Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337:509-15.
- 11 Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001;285(24):3100-6.
- 12 Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
- 13 Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J Infect Dis* 2000;181(4):1454-7.
- 14 Wald A, Link K. Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2-seropositive persons: a meta-analysis. *J Infect Dis* 2002;185(1):45-52.
- 15 Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-72.
- 16 Cowan FM, Johnson AM, Ashley R, Corey L, Mindel A. Antibody to herpes simplex virus type 2 as serological marker of sexual lifestyle in populations. *Br Med J* 1994;309(6965):1325-9.
- 17 Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994;121(11):847-54.
- 18 Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987;316:1444-9.
- 19 Fleming DT, McQuillan GM, Johnson RE, Nahmias AJ, Aral SO, Lee FK, et al. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994. *N Engl J Med* 1997;337(16):1105-11.
- 20 Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, Ashley R, Winter C, Corey L. Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having «asymptomatic» herpes simplex virus type 2 infection. *Ann Intern Med* 1989;110(11):882-7.
- 21 Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology* 2001;202(3):211-9.
- 22 Slomka MJ, Emery L, Munday PE, Moulds M, Brown DW. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol* 1998; 55(2):177-83.
- 23 Coyle PV, Desai A, Wyatt D, McCaughey C, O'Neill HJ. A comparison of virus isolation, indirect immunofluorescence and nested multiplex polymerase chain reaction for the diagnosis of primary and recurrent herpes simplex type 1 and type 2 infections. *J Virol Methods* 1999; 83(1-2):75-82.
- 24 Scouler A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):21-5.
- 25 Schmid DS, Brown DR, Nisenbaum R, Burke RL, Alexander D, Ashley R, et al. Limits in reliability of glycoprotein G-based type specific serologic assays for herpes simplex virus types 1 and 2. *J Clin Microbiol* 1999;37:376-9.
- 26 Corey L, Nahmias AJ, Guinan ME, Benedetti JK, Critchlow CW, Holmes KK. A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1982;306(22):1313-9.
- 27 Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983; 308(16):916-21.
- 28 Mindel A, Adler MW, Sutherland S, Fiddian AP. Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. *Lancet* 1982;1(8274):697-700.
- 29 Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1):S4-13.
- 30 Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. 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. *Sex Transm Dis* 1997;24(8):481-6.
- 31 Patel R. Progress in meeting today's demands in genital herpes: an overview of current management. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S47-56.
- 32 Garcia A, Garcia S, Schanchez JA, Garcia I, Lanchares JL. Valaciclovir in the treatment of initial infection by genital herpes virus: comparative study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19(1): 15-8.

- 33 Corey L, Mindel A, Fife KH, Sutherland S, Benedetti J, Adler MW. Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir. *Sex Transm Dis* 1985;12(4): 215-8.
- 34 Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984;252(9):1147-51.
- 35 Peacock JE Jr, Kaplowitz LG, Sparling PF, Durack DT, Gnann JW Jr, Whitley RJ, et al. Intravenous acyclovir therapy of first episodes of genital herpes: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1988;85(3):301-6.
- 36 Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paaonon J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. *International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourin Med* 1997;73(2):1510-6.
- 37 Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. *Valaciclovir HSV Study Group. Arch Intern Med* 1996; 156(15):1729-35.
- 38 Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikstrom K, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982;2(8298):571-3.
- 39 Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. *JAMA* 1984;251(16): 2103-7.
- 40 Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. *Canadian Famciclovir Study Group. JAMA* 1996; 276(1):44-9.
- 41 Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):944-8.
- 42 Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis* 2002;34(7):958-6.
- 43 Fife KH, Almekinder J, Madhura BP, Deeter RG. Episodic versus suppressive therapy for recurrent genital herpes. 41st ICAAC, Chicago, 2001.
- 44 Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *International Valaciclovir HSV Study Group. J Infect Dis* 1998;178(3):603-10.
- 45 Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO, Conant MA, Eron LJ, Batenhorst RL. Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. A 5-year benchmark. *Acyclovir Study Group. Arch Dermatol* 1993;129(5):582-7.
- 46 Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, Aymard M, Ortonne JP, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144(4):818-24.
- 47 Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. *Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA* 1998;280(10): 887-92.
- 48 Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, Kraus SJ, Fowler SL, Goade D, et al. 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. Arch Intern Med* 1997;157(3):343-9.
- 49 Patel R, Tyring S, Strand A, Price MJ, Grant DM. Impact of suppressive antiviral therapy on the health-related quality of life of patients with recurrent genital herpes infection. *Sex Transm Infect* 1999;75(6):398-402.
- 50 Straus SE, Croen KD, Sawyer MH, Freifeld AG, Felser JM, Dale JK. Acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes. Efficacy and diminishing need during successive years of treatment. *JAMA* 1988;260(15):2227-30.
- 51 Tyring SK, Baker D, Snowden W. Valacyclovir for herpes simplex virus infection: long-term safety and sustained efficacy after 20 years' experience with acyclovir. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1): S40-46.
- 52 Mindel A, Faherty A, Carney O, Patou G, Freris M, Williams P. Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet* 1988;1(8591):926-8.
- 53 Mertz GJ, Jones CC, Mills J, Fife KH, Lemon SM, Stapleton JT, et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988;260(2):201-6.
- 54 Wade JC, Newton B, McLaren C, Flournoy N, Keeney RE, Meyers JD. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982;96(3):265-9.
- 55 Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1985;102(6):783-5.
- 56 Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infections in HIV-infected individuals: two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002;13(1):12-21.
- 57 Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, Lavender EA, Parsons JE, Saltzman RL. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. *Collaborative Famciclovir HIV Study Group. AIDS* 2000;14(9):1211-7.

- 58 Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(1):21-8.
- 59 Corey L. Challenges in genital herpes simplex virus management. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S29-33.
- 60 Green J, Kocsis A. Psychological factors in recurrent genital herpes. *Genitourin Med* 1997;73(4):253-8.
- 61 Meylan P. Neonatal Herpes. In: SPSU – Jahresbericht 2002. BAG Bulletin 2003;37:643.
- 62 Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean section on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003;289:203-9.
- 63 Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991;324:1247-52.
- 64 Hensleigh PA, Andrews WW, Brown Z, Greenspoon J, Yasukawa L, Prober CG. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 1997;89:891-5.
- 65 Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- 66 Reiff-Eldridge RA, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andres EB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:159-63.
- 67 Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396-402.
- 68 Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836-43.
- 69 American Academy of Pediatrics. Herpes simplex. In: Pickering LK (ed.). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 344-53.
- 70 Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1551-5.
- 71 Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:101-6.
- 72 Lecat M. Herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent et grossesse. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:523-32.
- 73 National guideline for the management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1999;75:S24-8.
- 74 Huraux JM. Mesure préventive de l'herpès du nouveau-né: conférence de consensus de 1993 et nouvelles propositions. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:646-51.
- 75 Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions. Efficacy, risks, and costs. *JAMA* 1993;270:77-82.
- 76 ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:165-73.
- 77 Brown ZA. Case study: type-specific HSV serology and the correct diagnosis of first-episode genital herpes during pregnancy. *Herpes* 2002;9:24-6.
- 78 Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001;108:230-8.
- 79 Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001;108:223-9.

11. Appendice

Les Recommandations suisses pour le traitement de l'herpès génital et de l'herpès du nouveau-né ont été ratifiées par les sociétés médicales suisses suivantes:

- Société Suisse de Dermatologie et de Vénérologie;
- Société Suisse d'Urologie;
- Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie;
- Société Suisse de Gynécologie et Obstétrique;
- Société Suisse d'Ophtalmologie;
- Société Suisse de Pédiatrie;
- Société Suisse de Néonatalogie;
- Société Suisse d'Infectiologie;
- Société Suisse d'Hématologie;
- Société Suisse d'Oncologie;
- Société Suisse de Médecine interne;
- Société Suisse de Médecine générale;
- Société Suisse de Microbiologie.