



information



formation



recherche



*coopération
internationale*

L'INFECTION GÉNITALE AU VIRUS HERPÈS SIMPLEX

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

L'INFECTION GÉNITALE AU VIRUS HERPÈS SIMPLEX

RECENSION DES ÉCRITS ET CONSULTATION D'EXPERTS
DANS UNE PERSPECTIVE DE SANTÉ PUBLIQUE

Ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention

FÉVRIER 2003

AUTEURS

Edith Akom, M.Sc., agente de recherche
Institut national de santé publique du Québec

Sylvie Venne, M.D., M.Sc., médecin-conseil et responsable du projet
Institut national de santé publique du Québec

**Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'INSPQ : <http://www.inspq.qc.ca>
Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.**

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2003-019

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2003
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-40972-8

©Institut national de santé publique du Québec (2003)

REMERCIEMENTS

Ce projet a été réalisé grâce au soutien de la Table nationale de coordination en maladies infectieuses qui l'a retenu dans ses priorités de l'agenda conjoint du ministère de la Santé et des Services sociaux, de l'Institut national de santé publique du Québec et des directions régionales de santé publique. Nous remercions également l'Institut national de santé publique du Québec qui a accepté d'encadrer la réalisation du projet.

Enfin, nous tenons à remercier tous les experts qui ont accepté de collaborer au processus de consultation.

Michel Alary, M.D., Ph.D.

Institut national de santé publique du Québec

Unité de recherche en santé des populations de l'université Laval, Hôpital du Saint-Sacrement

Professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, Université Laval

Claire Béliveau, M.D.

Microbiologiste infectiologue

Professeure agrégée de clinique

Université de Montréal

Michael Libman, M.D.

Département de microbiologie

Hôpital général de Montréal

Joseph Portnoy, M.D., M.Sc.

Médecin spécialiste en maladies infectieuses

Hôpital Général Juif

Professeur associé

Université McGill

Marc Steben, M.D., DES MedFam, DES SComm, CCMF, FCMF

Médecin-conseil dossier MTS-sida, Direction de santé publique de Montréal-Centre

Omnipraticien, Clinique médicale de l'Ouest

Nous remercions enfin madame Marie-Josée Allie, secrétaire à l'Institut national de santé publique du Québec qui a finalisé la mise en pages du document.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	V
GLOSSAIRE	VI
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : RECENSION DES ÉCRITS	5
1.1 Épidémiologie de l'infection génitale au virus herpès simplex (VHS).....	5
1.1.1 Séroprévalence	5
1.1.2 Incidence	6
1.1.3 Facteurs de risque.....	6
1.1.4 Transmission de l'infection génitale au VHS.....	9
1.2 Présentation clinique	10
1.2.1 Infection symptomatique et asymptomatique.....	12
1.2.2 Situations particulières	12
1.2.3 L'excrétion virale asymptomatique.....	13
1.2.4 Aspects psychosociaux.....	14
1.3 Diagnostic et dépistage	15
1.3.1 Description des tests de détection du VHS	15
1.3.2 Utilisation des tests de détection	18
1.4 Traitement	18
1.4.1 Traitement des épisodes primaires	20
1.4.2 Traitement épisodique des récurrences	20
1.4.3 Traitement suppressif pour la prévention des récurrences	21
1.4.4 Traitement chez la femme enceinte.....	23
1.4.5 Traitement du patient immunosupprimé	23
1.4.6 Coûts	24
1.5 Prévention	24
1.5.1 Éducation, formation.....	24
1.5.2 Promotion des comportements sexuels sécuritaires	25
1.5.3 Dépistage.....	26
1.5.4 Counseling des personnes infectées	27
1.5.5 Rôle du traitement suppressif dans la prévention de l'infection au VHS.....	27
1.5.6 L'immunisation	29

1.6	Herpès néonatal	29
1.6.1	Incidence de l'herpès néonatal	30
1.6.2	Présentation clinique de l'herpès néonatal	31
1.6.3	Diagnostic de l'herpès néonatal.....	32
1.6.4	Traitement de l'herpès néonatal	32
1.6.5	Prévention de l'herpès néonatal.....	33
1.7	Infection au VHS et infection au VIH.....	36
1.7.1	Épidémiologie du VHS en fonction de l'infection au VIH	36
1.7.2	Évolution de la co-infection VIH-VHS-2.....	37
1.7.3	Prévention de l'infection au VHS chez les personnes infectées par le VIH	39
1.8	sommaire de la recension des écrits	40
CHAPITRE 2 : CONSULTATION DES EXPERTS.....		45
2.1	Épidémiologie	45
2.2	Diagnostic et traitement.....	47
2.3	Prévention.....	48
2.3.1	Éducation, sensibilisation et formation	48
2.3.2	Utilisation du condom et modification des comportements sexuels.....	49
2.3.3	Dépistage	50
2.4	Herpès néonatal	51
2.5	Pistes d'orientation retenues.....	52
2.6	Limites de la démarche.....	55
CONCLUSION		57
ANNEXE 1 TABLEAUX		59
ANNEXE 2 QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX EXPERTS.....		67
BIBLIOGRAPHIE.....		75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Séroprévalence de l'infection au VHS.....	61
Tableau 2. Incidence de l'infection au VHS.....	66

GLOSSAIRE

ADN	Acide désoxyribonucléique
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
HARSAH	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
ITS	Infections transmissibles sexuellement
MTS	Maladies transmissibles sexuellement
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> / Réaction de polymérisation en chaîne
SOGC	Société des obstétriciens gynécologues du Canada
VHS	Virus herpès simplex
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

L'infection génitale causée par l'*Herpes Simplex* (VHS) est reconnue comme une des infections transmissibles sexuellement (ITS) les plus fréquentes. Il s'agit d'une infection chronique qui peut présenter des épisodes cliniques récurrents, avec un risque de transmission difficile à évaluer mais pouvant être présent même en l'absence de signes ou symptômes. Ces considérations contribuent à l'impact psychologique négatif important que cette infection peut avoir chez la personne qui réalise qu'elle en est atteinte. Il est bien reconnu que la présence d'une ulcération génitale augmente le risque de transmission de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de même que la présence d'une co-infection au VIH peut aggraver l'évolution clinique d'une infection herpétique. Enfin, l'herpès néonatal, qui peut résulter de la transmission du VHS d'une mère infectée à son nouveau-né, est reconnu comme une infection avec une létalité et morbidité très élevées, même dans les conditions d'un traitement adéquat.

Les connaissances sur le VHS ont progressé au cours des dernières années. De nouvelles technologies de détection se sont développées permettant ainsi de raffiner le diagnostic. Les régimes thérapeutiques sont variés et doivent maintenant être adaptés à l'ensemble du tableau clinique.

Reconnaître l'importance d'un problème de santé publique est le premier pas vers la prévention, mais il est essentiel de comprendre le mieux possible les diverses composantes de la problématique pour identifier les stratégies et interventions qui sont les plus susceptibles d'avoir un impact réel sur la santé de la population. Freiner la propagation de cette infection, réduire la morbidité reliée à l'infection génitale au VHS, incluant les impacts psychologiques négatifs, prévenir la survenue de l'herpès néo-natal, sont autant d'objectifs qui doivent retenir l'attention du réseau de la santé publique. Toutefois, la prise de conscience de l'insuffisance des ressources du réseau de la santé nous incite à tenir de plus en plus compte du rapport coût/efficacité des mesures préventives ou curatives qui sont envisagées.

Nous avons donc voulu rassembler les connaissances issues de la recension des écrits afin de dresser un portrait tenant compte des multiples aspects de la problématique. Toutefois, devant l'évolution extrêmement rapide du développement des connaissances, les résultats souvent discordants des études publiées et la complexité croissante des aspects technologiques, nous avons procédé à une validation de notre analyse de la recension des écrits auprès d'un panel d'experts du Québec.

Nous espérons que ces travaux seront utiles à la planification de la prévention des infections génitales au VHS et aideront à prendre des décisions basées sur des évidences scientifiques.

Toutefois, face aux nombreuses questions qui sont encore soulevées dans un contexte où la recherche est en pleine effervescence, nous estimons que cette démarche doit être le point de départ d'un processus continu de mise à jour des connaissances et de l'établissement d'un rapprochement entre les chercheurs et les décideurs.

DÉROULEMENT DU PROJET ET MÉTHODOLOGIE

Le projet s'est déroulé entre les mois de mai 2001 et octobre 2002 et a été conçu en deux étapes, soit une recension des écrits et une consultation d'experts, afin de valider les résultats de la première étape.

Recension des écrits

La recension des écrits a été réalisée par le biais de deux outils principaux : recherche Medline des articles pertinents et recherche sur Internet pour d'autres types de documents (monographies, lignes directrices, communications scientifiques, etc.). Le nombre total de références bibliographiques retenues pour notre projet est de 228, dont 178 articles retirés de Medline, 35 documents retrouvés sur Internet et 15 communications scientifiques.

Recherche Medline

La source principale d'écrits a été la base Medline (par les sites Internet Pubmed et Medscape). Dans une première étape, nous avons recensé les articles publiés entre 1995 et mai 2001, correspondant aux mots clé suivants : *HSV, HSV-2, genital herpes, neonatal herpes*, seuls ou en combinaison avec les suivants : *epidemiology, natural history, screening, prevention*. Les résumés des articles qui, selon leur titre, semblaient pertinents pour notre démarche étaient lus et triés selon la pertinence et la qualité de la recherche. Une préférence a été accordée aux articles originaux présentant les résultats d'études par rapport aux articles de revues de la littérature, sans toutefois exclure cette catégorie d'articles. Pour les aspects de diagnostic, traitement et prévention, les études randomisées et prospectives étaient préférées mais des études transversales ont aussi été incluses dans la sélection finale.

Les articles sélectionnés étaient lus en entier, avec la rédaction de fiches individuelles pour la grande majorité des articles, groupés par thèmes. Dans les conditions d'insuffisance de données pour certains aspects, la recherche était poursuivie pour des années antérieures. De plus, les articles souvent cités comme des références de base ont été retrouvés et inclus dans la sélection. Ainsi la recherche s'est étendue jusqu'au début des années 1980 pour certains aspects.

Une stratégie parallèle de recherche visait à obtenir les écrits et résultats de travaux des experts québécois et canadiens, particulièrement pour les aspects d'épidémiologie, de prévention et de dépistage. À cette fin, nous avons soit utilisé un mot clé additionnel (Canada ou Québec) soit recherché des études supplémentaires des auteurs canadiens identifiés.

Finalement, après la première recherche, des mises à jour hebdomadaires étaient réalisées afin d'inclure les articles pertinents de dernière heure.

La recherche Medline n'était pas limitée à la littérature de langue anglaise, des articles de langue française, espagnole, italienne et allemande étaient aussi recensés et, si pertinents, inclus dans la sélection.

Recherche sur Internet

Une recherche extensive sur Internet a été réalisée en parallèle avec la recherche Medline, afin d'identifier les monographies, lignes directrices, communications scientifiques, résumés de conférences et autres documents scientifiques disponibles et pertinents. L'outil employé était Copernic, et les mots clé utilisés étaient : *herpes simplex virus*, *HSV*, *genital herpes*, *HSV screening*, *neonatal herpes*, *genital herpes prevention*, *VHS*, virus de l'herpès simplex, herpès génital. Avec l'aide de Copernic, les sites Internet de langue anglaise, française, italienne et allemande ont été recherchés mais les textes pertinents identifiés étaient surtout en anglais et en français.

La recherche Internet a identifié un total de 35 documents considérés pertinents, dont 15 articles et lignes directrices et 20 communications scientifiques présentées après l'année 2000.

Participation à des colloques internationaux

La participation au 14^e colloque de l'*International Society for Sexually Transmitted Diseases Research* (ISSTD) qui a eu lieu en juin 2001 et auquel la responsable de projet a assisté a permis d'ajouter 15 communications scientifiques.

Consultation d'experts

Suite à la finalisation de la recension des écrits, un document de référence a été produit ainsi qu'un document synthèse sur les faits saillants. L'analyse de la recension des écrits a permis d'identifier des éléments de réponse à des questions d'intérêt de santé publique. Notre analyse a été soumise à un groupe d'experts pour validation et commentaires. La méthode Delphi de développement du consensus a été retenue comme modalité de consultation des experts.

La méthode Delphi

Bien connue des spécialistes en élaboration de stratégies à moyen et à long terme, cette méthode vise à recueillir, à partir d'un questionnaire ouvert, l'avis justifié d'un panel d'experts dans différents domaines. La procédure, basée sur la rétroaction, évite la confrontation des experts et donne la possibilité de préserver l'anonymat des opinions émises. Cette méthode a été développée aux États-Unis au début des années 1950 et consiste à réunir et condenser les connaissances accumulées par les experts d'une manière dynamique et systématique.

Un certain nombre de spécialistes sont priés de remplir un questionnaire relatif au domaine de recherche donné. Les résultats sont ensuite condensés et fournissent la base d'un nouveau questionnaire qui est mis en circulation pour un second tour. Un troisième et quatrième tour de consultation peuvent avoir lieu selon le même schéma. Ainsi, à chaque tour de consultation, le participant peut faire part de son avis personnel en tenant compte des résultats condensés des opinions de l'ensemble des participants. Il peut changer d'opinion ou maintenir celle qu'il a exprimée lors du premier tour. De cette manière, les opinions et avis exprimés ne sont pas reliés à un participant en particulier. Ce procédé itératif permet d'obtenir des résultats sous une forme très synthétique.

La méthode Delphi est tout particulièrement probante lorsqu'il s'agit de questions pour lesquelles, en raison de leur nature, les connaissances sont approximatives et incomplètes.

Par rapport aux techniques usuelles de consultation d'un groupe de personnes, la méthode Delphi se distingue sur les plans suivants :

1. Le nombre de personnes consultées

Cette méthode permet de consulter un grand nombre de participants, donc d'obtenir un éventail d'expertise diversifié, ce qui lui confère un net avantage sur la conférence téléphonique ou la réunion de comité.

2. L'anonymat

L'utilisation d'un questionnaire formel permet de réduire, sinon d'éliminer, l'influence prépondérante d'individus dominants, ce qui n'est pas toujours le cas avec des techniques utilisant l'interaction directe.

3. La rétroaction contrôlée

L'exercice consiste en une série d'étapes entre lesquelles un sommaire de l'étape précédente est communiqué aux participants, ce qui leur permet, s'ils le désirent, de réviser leurs jugements antérieurs.

Modalités de la consultation

La sélection des participants potentiels a été faite en fonction des auteurs québécois de publications scientifiques ou sur recommandation d'autres experts. La liste initiale comprenait 13 experts, dont 10 microbiologistes, 1 expert de santé publique, 1 pédiatre et 1 omnipraticien.

Pour chacune des 13 questions de consultation, des pistes de réponses ou de réflexions ont été proposées à partir de l'analyse de la recension des écrits. Il était demandé aux experts de se prononcer sur ces propositions. De plus, les experts étaient invités à émettre leurs propres recommandations et réflexions. Ils pouvaient aussi soulever d'autres questions qui pouvaient être soumises à l'opinion des autres participants lors d'un deuxième tour de consultation.

Le déroulement de la consultation Delphi était prévu en deux étapes, la première portant sur le questionnaire élaboré à partir de la recension des écrits et la deuxième étape pour apporter des précisions et pour essayer d'atteindre un consensus là où il n'était pas présent dès la première étape. Toutefois, considérant que seulement cinq experts ont finalement participé à la consultation, il n'y a pas eu de deuxième tour de consultation.

Aux fins d'analyse, les définitions suivantes ont été utilisées :

Unanimité : Accord de tous les experts

Consensus : Accord de 4 experts sur 5

Absence de consensus : Accord de moins de 4 experts

CHAPITRE 1 : Recension des écrits

1.1 ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION GÉNITALE AU VIRUS HERPÈS SIMPLEX (VHS)

L'agent causal de l'herpès génital est principalement le virus *Herpes Simplex* type 2 (VHS-2), mais les infections génitales peuvent aussi être causées par le virus *Herpes Simplex* type 1 (VHS-1). Ces deux virus sont des virus à ADN qui font partie de la famille Herpesviridae. L'herpès génital est la maladie ulcéralive génitale la plus fréquente dans les pays développés (Halioua 1999). Le VHS-2 affecte presque toujours la région génitale, tandis que le VHS-1 est plus souvent associé aux lésions oro-labiales. La séroprévalence du VHS-2 sous-estime donc le fardeau de l'herpès génital. Comme la sérologie spécifique du VHS-1 ne se distingue pas entre les infections orales et génitales, la véritable prévalence de l'infection génitale liée au VHS est difficile à estimer à partir des études sérologiques (Ashley 1999).

L'infection génitale au VHS a connu une dissémination importante dans la deuxième moitié du XX^e siècle, en parallèle avec la diminution de la prévalence de l'infection orale généralement causée par le VHS-1 (Nader et Prober 1996). Plusieurs pays européens, ainsi que le Japon (Löwhagen 2000, Kinghorn 1999, Kinghorn 1994) rapportent une prévalence croissante des herpès génitaux causés par le VHS-1. L'étude québécoise de Dolce *et al* (2000) va dans le même sens. L'augmentation de la prévalence de l'herpès génital causé par le VHS-1 pourrait être reliée aux changements de comportement sexuel (Dolce 2000, Kinghorn 1999), tels qu'un début précoce des activités sexuelles, avant l'acquisition de l'infection orale VHS-1 (Nahmias 1990). Il semble ainsi que l'amélioration des conditions de vie aurait diminué la probabilité de l'acquisition du VHS-1 durant l'enfance, donc de la fréquence de l'herpès oro-labial, et permet une acquisition plus tardive de ce virus au moment du début de l'activité sexuelle ce qui favorise une présentation clinique d'herpès génital (Vyse 2000, Kinghorn 1999, Lamey 1999, Johnson 1989). Par contre, aux États-Unis, le VHS-2 demeurerait la cause de 90% des cas d'herpès génital (Lamey 1999).

1.1.1 Séroprévalence

La séroprévalence du VHS-2 est variable pour les différents pays et groupes de population étudiés, allant de quelques pourcentages jusqu'à 80% (tableau 1, annexe 1). La séroprévalence du VHS-1 est généralement plus élevée et se situe entre 54% à 98% (tableau 1, annexe 1).

Selon l'étude NHANES III réalisée aux États-Unis, la séroprévalence du VHS-2 chez les personnes de plus de 12 ans était de 21% en 1988-1994, soit une hausse de 30% par rapport aux années 1976-1980, alors que 16,4% des personnes de plus de 15 ans avaient une sérologie positive pour le VHS-2 (Fleming 1997). Dans le cadre de la même étude, la prévalence du VHS-1 est restée au même niveau, autour de 65% (Xu 2002).

Par ailleurs, les Pays-Bas et la Suède rapportent une diminution importante de la prévalence du VHS-2 au début des années 1990 (Löwhagen 2000, Dukers 2000, Persson 1995), contrairement à plusieurs autres pays où la prévalence du VHS-2 était à la hausse au cours de la même période (Fleming 1997, Vyse 2000, Ashley 1999).

Parallèlement à l'évolution de la prévalence du VHS-2 et du VHS-1, dans certains pays, le nombre de cas diagnostiqués d'herpès génital a augmenté dans les dernières décennies. Par exemple, en Grande-Bretagne, entre 1971 et 1997, le nombre de cas d'herpès génital a connu une augmentation de quatre fois chez les hommes et de 17 fois chez les femmes (Kinghorn 1994).

Il y a peu d'études de prévalence du VHS au Canada et toutes ont été réalisées au sein de groupes limités. En Ontario, la prévalence du VHS-2 dans une population à faible risque d'infection était de 11% chez les personnes âgées de 25 à 29 ans et de 22% chez celles âgées de 40 à 44 ans (Howard 2001). Des valeurs similaires ressortent de l'étude de Stavraký (1983) qui a démontré une prévalence du VHS-2 de 15% à Toronto, dans un groupe de personnes de race blanche, âgées de 35 à 50 ans.

Pendant les années 1980, le Canada a aussi connu une augmentation importante des cas diagnostiqués d'herpès génital, de moins de 2000 cas en 1978 à plus de 12 000 cas en 1984, les plus touchés étant les jeunes de 20 à 29 ans (CMAJ 1985, CMAJ 1984).

1.1.2 Incidence

L'incidence de l'infection au VHS-2 est de 2% à 12%, avec un taux d'acquisition de 0,25 à 17,5% cas/100 personnes-années (del Mar Pujades 2002, Gottlieb 2001, Stanberry 2000, Arvaja 1999, Langenberg 1999, Ades 1989) (tableau 2, annexe 1). Les valeurs plus élevées se retrouvent dans des populations de personnes qui ne sont pas de race blanche.

Armstrong et al (2001) ont créé un modèle mathématique pour estimer l'incidence de l'herpès génital en utilisant les données de prévalence et les caractéristiques de l'infection : selon eux, l'incidence annuelle aux États-Unis était de 4,6/1 000 avant 1970 et de 8,4/1 000 en 1985, plus élevée chez les femmes, chez les personnes âgées de 20 à 29 ans et chez les personnes de race noire.

Dans une population rurale québécoise, l'incidence de l'herpès génital (basée seulement sur le diagnostic clinique) était estimée à 36/100 000 personnes-années au milieu des années 1980 (Alary 1989).

1.1.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque associés à l'infection génitale au **VHS-1** sont la race blanche, les relations sexuelles oro-génitales et l'orientation homosexuelle (Lafferty 2000). Les contacts sexuels avec pénétration sont inversement associés à l'infection génitale au VHS-1 (Lafferty 2000). Selon Löwhagen (2000) la prévalence du VHS-1 dans les infections génitales est plus élevée chez les plus jeunes et chez les femmes.

Les facteurs de risque associés à la séropositivité du **VHS-2** sont :

- **L'âge**

La prévalence de l'herpès génital augmente avec l'âge (tableau 1, annexe 1), phénomène qui pourrait être le résultat de l'exposition cumulative ou d'un effet de cohorte (Roest 2001, Fleming 1997, Siegel 1992, Breinig 1990). Ainsi en 1988-1994 aux États-Unis, la séoprévalence du VHS-2 était de 5,6% chez les adolescents de 12 à 19 ans, de 17,2% chez les personnes âgées de 20 à 29 ans et de 27,8% chez les personnes âgées de 30 à 39 ans. Après cet âge, la séoprévalence se maintenait autour de 25% à 27% (Fleming 1997).

- **Le sexe**

La séoprévalence du VHS-2 est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Par exemple, aux États-Unis, en 1988-1994, 17,8% des hommes et 25,6% des femmes avaient des anticorps contre le VHS-2 (Fleming 1997). Dans des conditions similaires, l'acquisition de l'herpès génital est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, ($p < 0,01$) (Mertz 1992). La même tendance est présente dans de nombreuses autres études épidémiologiques sur l'herpès génital (Roest 2001, Gottlieb 2001, Siegel 1992, Johnson 1989).

- **La race**

La prévalence de l'infection au VHS-2 est significativement plus élevée chez les personnes de race noire que chez les personnes de race blanche. Des facteurs confondants sont possibles, mais la prévalence du VHS-2 semble particulièrement élevée sur tout le continent africain et l'association reste positive même après l'ajustement pour les facteurs sociodémographiques (Roest 2001, Gottlieb 2001, Wald 1997, Rosenthal 1997, Fleming 1997, Siegel 1992, Breinig 1990, Johnson 1989).

- **Le comportement sexuel**

- *Le nombre de partenaires sexuels*

De nombreuses études ont démontré une association directe entre le nombre de partenaires sexuels et la prévalence de l'herpès génital (Roest 2001, Gottlieb 2001, Dolce 2000, Dukers 2000, Wald 1997, Rosenthal 1997, Fleming 1997, Siegel 1992, Breinig 1990, Stavrakys 1983) avec des rapports de cotes de 2,7 à 3 (Rosenthal 1997, Stavrakys 1983).

- *L'âge du début de l'activité sexuelle*

Le début précoce de l'activité sexuelle est un facteur de risque de l'herpès génital; le rapport de cotes pour un début d'activité sexuelle avant l'âge de 18 ans est de 1,8 (Wald 1997, Stavrakys 1983).

- *Le nombre d'années d'activité sexuelle*

Selon Breinig (1990), le nombre d'années d'activité sexuelle était directement associé à l'infection au VHS-2, même après le contrôle de l'âge, possible facteur confondant.

- *Le travail du sexe*

Les travailleuses du sexe et les hommes ayant recours aux services de celles-ci ont un risque plus élevé d'infection au VHS-2, avec un rapport de cotes de 1,6 (Roest 2001), et même de 5,4 selon Siegel (1992).

- *L'orientation homosexuelle*

Selon Siegel (1992), les HARSAH ont des séroprévalences du VHS-2 plus élevées que les hommes hétérosexuels et ces taux seraient similaires à ceux des femmes.

• **L'utilisation de drogues et la consommation d'alcool**

L'utilisation de drogues (Fleming 1997, Siegel 1992) et d'alcool (Siegel 1992) est associée à la séropositivité du VHS-2, mais il est possible que ces facteurs soient plutôt des indicateurs d'un comportement sexuel plus à risque.

• **Les antécédents d'ITS et d'infection au VIH**

Les antécédents d'ITS sont directement associés à l'herpès génital (Roest 2001, Dukers 2000, Wald 1997, Rosenthal 1997, Mann 1984, Breinig 1990). L'infection au VIH est aussi un facteur de risque de l'acquisition de l'herpès génital, par l'immunosuppression qu'elle cause (Wald 2002, Rottingen 2001, Chen 2000, Dukers 2000, Siegel 1992).

• **Le statut socioéconomique et niveau d'éducation**

Un faible statut socioéconomique est directement associé à l'herpès génital (Wald 1997, Fleming 1997, Breinig 1990, Stavray 1983) ainsi qu'un faible niveau d'éducation (Roest 2001, Wald 1997, Fleming 1997, Siegel 1992).

• **Le statut marital et la parité**

Le statut marital est un des facteurs associés à la séropositivité VHS-2. Ainsi les femmes divorcées ou veuves ont plus de risque d'infection que les personnes mariées ou toujours seules (Wald 1997, Johnson 1989).

Le nombre de grossesses et les avortements sont directement associés à la séropositivité VHS-2, ($p < 0,0001$) (Breinig 1990).

Les facteurs de risque associés à la **séropositivité concomitante au VHS-1 et au VHS-2** sont l'âge plus jeune au premier contact sexuel et le nombre de partenaires sexuels (Xu 2002).

Les personnes infectées par le **VHS-2 seulement** sont plus jeunes, plus souvent de race blanche, plus éduquées et avec un statut socioéconomique plus élevé que celles avec co-infection VHS-1 et VHS-2 (Xu 2002).

L'absence d'antécédents d'infection au VHS-1 (statut sérologique négatif pour le VHS-1) est associée à un risque accru d'herpès génital (avec VHS-1 ou VHS-2) (Dukers 2000, Siegel 1992, Mertz 1992). En effet, l'acquisition tardive du VHS-1, après le début des activités sexuelles, favorise une présentation clinique d'herpès génital plutôt qu'un tableau d'herpès oro-labial.

La présence des anticorps contre le VHS-1 ne semble pas protéger de l'acquisition d'une infection au VHS-2, mais augmente la probabilité d'une infection au VHS-2 asymptomatique ou moins sévère (Xu 2002, Langenberg 1999, Kinghorn 1994).

1.1.4 Transmission de l'infection génitale au VHS

La transmission du VHS survient principalement par l'exposition des muqueuses ou de la peau non intacte à des liquides infectieux provenant des vésicules ou des ulcères (Forsgren 1990). La transmission de l'infection génitale au VHS-2 est essentiellement sexuelle, génito-génitale (Halioua 1999, Wald 1998, Wald 2000). L'infection génitale au VHS-1 est surtout transmise par contact oro-génital, mais peut l'être aussi par contact génito-génital (Löwhagen 2000).

La contagiosité est maximale pendant la période symptomatique de la primo-infection, mais l'excrétion virale persiste des semaines après la disparition des lésions. Pendant les récurrences, la contagiosité est maximale au début de l'épisode et persiste seulement pour quelques jours (Forsgren 1990).

Dans les couples discordants, la transmission du VHS est de 12% à 14% par année (Mertz 1988, Bryson 1993) dans les conditions d'une éducation minutieuse pour la prévention de la transmission. Sans aucune mesure préventive, le temps moyen de transmission de l'infection génitale au VHS est de trois mois et le nombre moyen d'expositions sexuelles avant la transmission est de 24 (Mertz 1985). Les femmes séronégatives ont un risque d'acquisition de l'infection de plus de 30% par année (Mertz 1992).

Les facteurs favorisant de la transmission sont la méconnaissance de la symptomatologie, l'absence d'un diagnostic adéquat, l'excrétion asymptomatique (Wald 1998) et l'absence de la communication avec le partenaire sur le sujet de l'herpès (Wald 2000).

Excrétion virale asymptomatique

L'excrétion virale asymptomatique a un rôle central dans la propagation de l'épidémie d'herpès génital (Wald 1998). La propagation de l'herpès génital dépend évidemment aussi du comportement sexuel, soit de la durée de la période de vie non-monogame et du taux d'échange de partenaires (Newton et Kuder 2000). Par contre, les épisodes symptomatiques n'auraient pas un rôle important dans la dynamique de l'épidémie (Newton et Kuder 2000).

Dans l'étude de Mertz (1985), la transmission par excrétion asymptomatique était plus fréquente lorsque la personne-source avait une primo-infection, probablement à cause d'une charge virale plus élevée. Dans le cas de personnes-sources avec un premier épisode non-primaire, la quantité d'ADN viral excrété serait plus faible en raison de l'immunité anti-VHS préexistante ce qui pourrait diminuer le risque de transmission (Mertz 1985). Il faudrait toutefois souligner que la plupart des épisodes d'herpès génital sont des récurrences et des infections non-primaires et que la primo-infection génitale est sensiblement plus rare.

Ainsi, même si le risque de transmission relié à une primo-infection est plus élevée, la transmission lors d'excrétion virale asymptomatique reliée à des récurrences est probablement plus fréquente et demeure le facteur principal de propagation de l'infection. En effet, les personnes qui ne sont pas diagnostiquées sont la source de 70% des cas de transmissions de l'infection (Ashley 1999).

Autres voies de transmission

D'autres possibilités de transmission de l'infection au VHS-2 et VHS-1 sont la voie materno-fœtale, et l'insémination artificielle (Moore 1989). La transmission indirecte, par objets contaminés, est théoriquement possible et on retrouve quelques cas anecdotiques rapportés dans la littérature. Toutefois cette voie de transmission n'a jamais été documentée (Neinstein 1984, Larson 1985). L'autoinoculation est une voie de transmission rare, décrite dans quelques cas d'infection oculaire suite à un herpès génital (Oh 1976) et d'infection digitale herpétique (panaris) (Szinnai 2001).

1.2 PRÉSENTATION CLINIQUE

Comme mentionné déjà, l'agent causal de l'herpès génital est le plus souvent le VHS-2, mais l'infection génitale au VHS-1 est assez fréquente et semble gagner du terrain dans certains pays dont le Canada (Dolce 2000, Löwhagen 2000, Kinghorn 1994). Selon Wolff (2002), 38% des virus isolés au niveau génital sont des VHS-1. La co-infection au VHS-1 et VHS-2 au même site anatomique est aussi possible (Sucato 1998, Lafferty 1987).

Il y a trois catégories d'infection génitale au VHS : la primo-infection, le premier épisode non-primaire et l'infection récurrente (Nader et Prober 1996).

La primo-infection survient en l'absence d'anticorps anti-VHS. Le premier épisode non-primaire est une nouvelle infection d'herpès chez une personne qui a déjà des anticorps contre l'autre sérotype de VHS. Après le premier épisode, le virus devient latent dans les ganglions sensoriels sacrés et peut se réactiver, causant alors des infections récurrentes. La majorité des récurrences génitales sont causées par le VHS-2 (Nader et Prober 1996).

Les **épisodes primaires** d'herpès génital sont souvent accompagnés de symptômes systémiques (Diamond 1999). Le temps d'incubation est de 6 à 8 jours, le pic des lésions survenant au quatrième jour d'infection. Chez la femme, les lésions vulvaires sont symétriques, et dans la majorité des cas (88%), le col est aussi infecté (Nader et Prober 1996). L'évolution des lésions passe par les étapes de vésicules, ulcères, croûtes et guérison et s'étale sur environ 20 jours, avec présence d'excrétion virale

pendant 7 à 18 jours (Nadelman 2000, Nader et Prober 1996). Chez jusqu'à 51% des patients, (Lautenschlager 2001) les lésions herpétiques peuvent prendre des aspects très atypiques, difficiles à reconnaître. Ces lésions ont un rôle important dans la propagation de l'infection (Tyring 1998). Une cervicite muco-purulente peut être présente et le col utérin peut aussi être friable et présenter des ulcérations et des vésicules importantes (Nader et Prober 1996). Les surinfections bactériennes ou mycotiques (ex. infection à *Candida Albicans*) sont assez fréquentes, de même que les complications extra-génitales. Ainsi, 36% des femmes ont des symptômes (mineurs, en majorité) de méningite aseptique (Fahy 2000, Nader et Prober 1996). Des cas d'infection fulminante sont possibles, mais très rares (Fahy 2000). Le premier épisode primaire d'infection au VHS-2 cause des symptômes plus extensifs et plus sévères qu'un premier épisode primaire d'infection au VHS-1 et peut causer plus souvent des manifestations systémiques (Nadelman 2000, Kinghorn 1999).

Les **premiers épisodes non-primaires** sont moins souvent accompagnés de symptômes systémiques, ont une durée moindre (4 jours de moins) et moins de lésions (Nader et Prober 1996, Diamond 1999, Sucato 1998). L'adénopathie satellite est moins fréquente (Diamond 1999). La présence d'anticorps contre le VHS-1 est associée à la diminution de la sévérité de l'infection génitale au VHS-2 (Bernstein 1991, Koutsky 1990). L'immunité croisée au VHS-1 peut ainsi raccourcir la durée de l'épisode de 6 semaines à 2 ou 3 semaines (Nadelman 2000).

Environ 50% des patients auront une réactivation de l'herpès génital (Nadelman 2000). Les manifestations cliniques des **épisodes récurrents** sont significativement plus discrètes que celles des premiers épisodes (Nader et Prober 1996) mais peuvent parfois être assez sévères (Diamond 1999). Environ 40% des patients ont des symptômes prodromaux. Les lésions sont moins importantes, unilatérales, avec une durée moyenne de 9 jours; la durée de l'excrétion virale est d'environ 4 jours et celles des symptômes (douleur), de 5 jours. L'intervalle avant la première récurrence d'herpès génital VHS-2 est de 69 à 120 jours (Nader et Prober 1996, Corey 1985), et celle entre deux récurrences de 42 jours (Nader et Prober 1996). La première récurrence génitale VHS-1 survient environ 239-247 jours après la primo-infection (Wald 2001, Corey 1985).

La fréquence des récurrences génitales est de 0,43 épisodes par mois en cas d'infection au VHS-2 et de 0,11 épisodes par mois en cas d'infection au VHS-1 (Corey 1985).

D'autres études rapportent des taux de récurrences de 0 à 1,25/an pour l'infection génitale au VHS-1 (Wald 2001, Wald 1995, Benedetti 1994) et de 4 à 7,5/an pour l'infection génitale au VHS-2 (Lautenschlager 2001, Wald 1995, Benedetti 1994). L'excrétion virale, avec ou sans symptômes, est présente à l'occasion chez 65% des patients (Lautenschlager 2001, Wald 1995). Cette proportion est de 95% dans une étude menée auprès de femmes (Wald 1997) et de 53% dans l'étude de Krone (2000), réalisée auprès d'hommes. Lorsque le PCR est utilisé comme test de détection, le VHS-2 est identifié pendant 28% des jours (Wald 1997) et lorsque la culture est utilisée, on retrouve le virus dans 2,7% à 8% des jours (Krone 2000, Wald 2000, Wald 1997).

La fréquence des récurrences diminue avec le temps (Wald 2001, Benedetti 1999) et n'est pas influencée par le traitement antiviral administré pour le premier épisode (Benedetti 1999). La fréquence des récurrences est associée à l'âge plus jeune (Nadelman 2000, Benedetti 1999, 1994), au sexe féminin (Nadelman 2000, Swanson 1995, Benedetti 1994), à la durée de la primo-infection plus

longue (Nadelman 2000, Benedetti 1999, 1994) et à la symptomatologie préalable plus marquée (Wald 2000).

D'autres facteurs associés aux récurrences sont l'humeur dépressive (Kemeny 1989) et la consommation d'alcool (Kemeny 1989). L'infection préalable au VHS-1 ne semble avoir aucun effet protecteur contre les récurrences d'une infection au VHS-2 (Benedetti 1999, Benedetti 1994, Bernstein 1991) mais influence plutôt la présentation clinique (moins de symptômes).

1.2.1 Infection symptomatique et asymptomatique

La majorité des infections au VHS-2 détectées par des méthodes de laboratoire sont asymptomatiques. Plus précisément, environ un tiers des nouvelles infections primaires et non-primaires causées par le VHS-2 sont symptomatiques (Langenberg 1999). La proportion des personnes symptomatiques dans une population est variable et est très faible dans certaines populations : 1% au Costa Rica et 3% chez les femmes noires d'Atlanta (Nahmias 1990).

Dans l'étude NHANES III, les cas symptomatiques représentaient 2,8% de la population américaine, par rapport à une séroprévalence de 21% (Xu 2002, Fleming 1997). Parmi les personnes dont la sérologie au VHS-2 était positive, les personnes de race blanche rapportaient quatre à cinq fois plus souvent de symptômes génitaux que celles de race noire (Fleming 1997, Siegel 1992), phénomène possiblement expliqué par la différence d'utilisation des services de santé et de diagnostic permettant une meilleure prise de conscience des symptômes. Une autre cause possible serait la prévalence plus élevée de l'infection au VHS-1 chez les personnes de race noire. En effet, l'herpès génital est trois fois plus souvent symptomatique chez les personnes qui ont seulement des anticorps contre le VHS-2 que celles avec présence concomitante des anticorps VHS-1 et VHS-2. L'infection au VHS-1 réduirait ainsi la probabilité de présence de symptômes lors d'une infection subséquente au VHS-2 (Xu 2002).

Toutefois, selon plusieurs auteurs, l'infection asymptomatique est plus rare qu'on le croit : 20% des patients sont de vrais asymptomatiques, 20% sont symptomatiques et 60% ont une infection symptomatique non-reconnue ou non-diagnostiquée (Romanowski 2000). La proportion de femmes avec présence d'anticorps VHS-2 mais sans antécédents cliniques d'herpès génital (infection silencieuse non détectée) est de 66% à 71%, sans association avec la prévalence de l'infection dans la population (Koutsky 1990). Selon Wolff (2002), 46% des personnes avec une sérologie positive au VHS ont des symptômes d'herpès et seulement 38% n'ont aucun symptôme. L'éducation peut favoriser la reconnaissance des symptômes et/ou des signes cliniques chez 50% à 87% des patients (Wald 2000, Langenberg 1989).

1.2.2 Situations particulières

Chez l'hôte immunosupprimé, l'infection au VHS est plus sévère et dure plus longtemps : les symptômes sont souvent systémiques et leur durée prolongée, et l'excrétion virale peut se poursuivre pour plus de 30 jours (Nader et Prober 1996).

Selon Nader et Prober (1996), la grossesse n'influence pas l'histoire naturelle de l'herpès génital mais l'infection au VHS peut avoir des effets négatifs sur la grossesse : avortements, prématurité et transmission au nouveau-né (herpès néonatal). Cependant, selon Scott (1995), le taux de récurrence de l'herpès génital est plus élevé pendant la grossesse, avec un maximum en fin de grossesse.

Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), le VHS peut causer une infection anale et/ou rectale qui se manifeste par une proctite plus sévère que celles reliées à d'autres étiologies (Goodell 1983).

1.2.3 L'excrétion virale asymptomatique

L'excrétion asymptomatique du VHS est définie comme la présence du virus sur une surface muqueuse ou cutanée en l'absence de symptômes ou de signes d'infection (Romanowski 2000). La majorité (80%) des périodes de réactivations du virus ne sont pas diagnostiquées, et 20% seraient de véritables excrétions asymptomatiques (Romanowski 2000, Ashley 1999). De 51% (Krone 2000, Wald 1995) à 72% (Wald 2000) des patients ont des épisodes d'excrétion virale asymptomatique.

Dans l'ensemble, pour une journée donnée, 1% des personnes avec une sérologie positive au VHS-2 excrètent du virus sans avoir aucun symptôme et 80% de ces personnes n'ont jamais eu d'infection cliniquement évidente (Nader et Prober 1996). La proportion de journées avec excrétion virale asymptomatique est de 1% à 7% (Romanowski 2000, Wald 2000, Wald 1996, Wald 1995) pour les infections causées par le VHS-2 et de 0,7% (Wald 1995) pour les infections causées par le VHS-1. L'excrétion virale asymptomatique est présente pendant 2% à 6% des jours chez les femmes et environ 2% des jours chez les hommes (Wald 1998). Chez les personnes avec immunosuppression la proportion de jours avec excrétion asymptomatique est plus élevée (Wald 1998).

Dans l'étude de Wald (1996), l'excrétion virale était accompagnée de symptômes cliniques dans 13% des cas et de prodromes dans 5% des cas. Dans 82% des journées avec excrétion virale, les patients ne rapportaient aucun symptôme clinique (Wald 1996).

Les sites d'excrétion plus fréquente sont le rectum, la vulve et le col de l'utérus chez la femme (Romanowski 2000, Wald 1995) et l'épiderme du pénis chez l'homme (Romanowski 2000).

Les facteurs associés à l'excrétion virale asymptomatique sont :

- Le **temps écoulé** depuis la primo-infection (Romanowski 2000, Wald 1995)

Les femmes avec herpès génital récent ont 2,6 fois plus de risque d'excrétion virale asymptomatique que celles avec un herpès plus ancien (Wald 1996).

- La **fréquence des récurrences** (Romanowski 2000, Wald 1995)

Les personnes avec des récurrences plus fréquentes ont aussi des épisodes d'excrétion asymptomatique plus fréquents (Wald 1995). Environ la moitié des épisodes d'excrétion asymptomatique surviennent dans la semaine précédant ou suivant une récurrence (Wald 1995).

- **Le type de virus**

L'excrétion asymptomatique est plus souvent associée à l'infection au VHS-2 qu'à celle au VHS-1 (Romanowski 2000, Koutsky 1990). L'infection concomitante au VHS-1 et VHS-2 cause des épisodes d'excrétion asymptomatique fréquents (Wald 1995, Bernstein 1991, Koutsky 1990).

- **Le traitement**

Le traitement suppressif diminue la fréquence de l'excrétion virale de 91% à 95% (Wald 1996) et pourrait théoriquement aussi réduire la transmission (Ashley 1999). Toutefois, des taux faibles d'excrétion virale peuvent survenir malgré le traitement suppressif et la transmission peut donc rester possible. Les femmes qui avaient une excrétion virale importante sans traitement avaient de l'excrétion virale (réduite mais présente) même sous acyclovir. Au moment de l'arrêt du traitement, le niveau d'excrétion revenait au niveau antérieur en approximativement 4 jours. (Wald 1997). Selon Wald (1999b), le traitement antiviral prévient l'excrétion séminale du virus.

1.2.4 Aspects psychosociaux

L'impact émotionnel de l'herpès génital est considérable et peut se traduire par la dépression (Patel 2001, Dibble 2000, Clarke 1995), le sentiment d'isolement (Patel 2001, Clarke 1995), la peur de transmettre l'infection (Patel 2001, Taboulet 1999, Clarke 1995), et une modification des activités sexuelles (Taboulet 1999, Clarke 1995). Les patients infectés craignent les jugements négatifs et le rejet. Les femmes seraient plus susceptibles à la dépression que les hommes (Dibble 2000). Les réactions émotionnelles diminuent avec le temps (Sherman 2002, Clarke 1995). Selon l'étude de Turner (2002), le dépistage du VHS-2 chez l'individu asymptomatique augmente les attitudes négatives envers le sexe mais ne diminue pas la qualité de la vie. Le traumatisme psychologique était plus important au moment du diagnostic d'herpès génital que lors du suivi (Turner 2002). Tout dépistage sérologique devrait tenir compte des implications psychologiques du diagnostic chez une personne asymptomatique (Cowan 1996).

Selon l'étude de Patel (2001), les aspects les plus importants pour les personnes infectées lors d'une visite médicale sont la fiabilité des résultats des tests et la qualité du counseling. Les méthodes de diagnostic préférées par les patients sont les plus rapides (si la qualité n'est pas affectée) et le traitement privilégié est celui à dose quotidienne unique (Clarke 1995). Les personnes infectées sont souvent mécontentes des services reçus, particulièrement de l'aspect du conseil psychologique et sexuel (Sherman 2002, Clarke 1995) et du traitement (Patel 2001). De même, dans une autre étude, (Clarke 1995), le tiers des personnes infectées déclarent ne pas avoir de soutien moral en ce qui concerne leur infection.

La confidentialité est une valeur privilégiée : dans une étude américaine, la moitié des personnes infectées sous traitement antiviral ne demandait pas le remboursement de leur médicament pour éviter d'être identifié (Clarke 1995). Les personnes atteintes d'herpès génital utilisent plus souvent les services médicaux que le reste de la population et leur consommation de médicaments est plus élevée (Taboulet 1999).

Selon les personnes souffrant d'herpès, l'éducation et le soutien reçu sont des facteurs importants pour la stabilisation émotionnelle avec le temps (Sherman 2002). La majorité des personnes avec histoire d'herpès considèrent qu'il est plus facile de parler de ce diagnostic avec leur partenaire actuel qu'avec un nouveau partenaire (Kroeger 2002).

Le rôle du stress comme déclencheur des récurrences d'herpès est controversé : selon Green (1997) c'est plutôt la récurrence qui crée le stress. L'étude de Cohen (1999) a mis en évidence une association entre le stress persistant et les récurrences mais selon celle de Cassidy (1997), il n'y avait aucune association avec les récurrences et le stress. Les participants à l'étude de Clarke (1995) considéraient qu'il y a un lien entre le stress et les récurrences. Selon Kemeny (1989), l'humeur dépressive (de longue durée) est positivement associée aux récurrences, possiblement par le biais de la diminution du nombre des lymphocytes CD-8. Selon plusieurs auteurs, les interventions psychologiques sont utiles pour la diminution de la fréquence des récurrences (Cohen 1999, Cassidy 1997, Green 1997, Clarke 1995).

1.3 DIAGNOSTIC ET DÉPISTAGE

1.3.1 Description des tests de détection du VHS

La culture du virus

La culture du VHS est la méthode de diagnostic la plus utilisée (Papp 2000, Tétrault 2000, Thin 1996). Sa sensibilité varie selon le type de lésions, meilleure pour les vésicules, moindre pour les ulcères et pour les infections asymptomatiques (Papp 2000, Cusini 2001) et la spécificité est de 100%. Il s'agit toutefois d'une méthode coûteuse et laborieuse (Papp 2000, Thin 1996, Ashley 1995) qui nécessite du personnel qualifié (Ashley 1995). Les spécimens doivent être transportés rapidement et à température contrôlée (Ashley 1995) pour des résultats optimaux. Le délai d'obtention des résultats est généralement de 7 jours et peut être diminué par l'ajout de la centrifugation et des méthodes de détection d'antigène (Thin 1996, Ashley 1995). Une culture positive est la preuve de la présence du virus viable (Thin 1996) et permet l'amplification de la quantité de virus pour des tests de typage et de sensibilité virale (Thin 1996, Ashley 1995).

Le typage des virus

Le typage des VHS est fait sur le produit de la culture virale, en utilisant des anticorps spécifiques anti-gC1 et anti-gG2. La méthode a une sensibilité et spécificité très élevées (Liljeqvist 1999). La méthode permet de différencier les VHS-1 et VHS-2 et d'orienter le counseling en conséquence.

La cytologie

La cytologie est basée sur la détection des modifications cellulaires causées par le VHS. La méthode est peu sensible, soit d'environ 30% à 80% (Thin 1996) et sa spécificité est faible à cause de la possibilité de confusion avec l'infection au virus varicella-zoster (Thin 1996, Ashley 1995). Elle ne permet pas le typage des VHS (Cusini 2001).

La détection directe des antigènes

La détection des antigènes viraux est une méthode rapide, basée sur la détection de la présence du virus, en utilisant des anticorps monoclonaux conjugués aux molécules fluorescentes ou aux enzymes (Thin 1996). Les résultats peuvent être disponibles en 5 heures (Thin 1996, Ashley 1995, Cusini 2001). La méthode est moins performante que la culture (Papp 2000, Ashley 1995), avec une sensibilité de 75% à 95% et une spécificité de 85% à 100%, les valeurs plus élevées étant caractéristiques des tests enzymatiques (Thin 1996, Cusini 2001). La détection des antigènes viraux ne différencie pas les particules virales viables des non-viables (Papp 2000).

L'hybridation d'ADN

L'hybridation d'ADN est applicable directement au spécimen clinique prélevé au niveau des lésions. La méthode est assez sensible pour détecter le virus dans les lésions mais pas pour le dépistage de l'excrétion asymptomatique (Thin 1996).

L'amplification par polymérase (PCR)

Le PCR est une méthode très performante (Cusini 2001, Papp 2000, Slomka 2000, Ashley 1995), avec une sensibilité de 97% à 100% et une spécificité de 95% à 100% (Cusini 2001, Papp 2000). Toutefois, la spécificité du PCR dépend de l'absence de contamination (Thin 1996). La méthode permet d'obtenir des résultats rapides et ne nécessite pas de conditions spéciales de transport et de conservation (Waldhuber 1999).

Le PCR est une méthode actuellement utilisée surtout dans un contexte de recherche (Cusini 2001) à cause de son coût élevé (Papp 2000, Slomka 2000, Ashley 1995) et de la charge de travail technique élevée qui y est associée (Slomka 2000). Néanmoins, si l'on considère le typage comme complément de la culture, le coût du PCR devient comparable à la culture (Marshall 2001).

Le PCR a un faible seuil de détection, toutefois l'utilité du dépistage de l'excrétion de quantités très faibles de virus, incluant possiblement des virus non viables, est discutable. En effet, la possibilité de transmission dans une telle situation n'est pas documentée et les implications cliniques d'une telle détection ne sont pas précisées.

La méthode *LightCycler* est une variante du PCR, rapide et performante, peu coûteuse, sans risque de contamination et ne nécessite pas de laboratoire à haut niveau de sécurité. Selon l'étude d'Espy (2000), portant sur 500 spécimens, la sensibilité et la spécificité du test, par rapport à la culture, étaient de 100%.

Le PCR est la technique de choix pour le diagnostic de l'encéphalite herpétique (Tétrault 2000, Whitley 1998, Thin 1996, Ashley 1995) et peut détecter les coinfections VHS-1 et 2 et l'excrétion simultanée du VIH et du VHS (Slomka 2000). Il n'est pas rentable pour le diagnostic des lésions muco-cutanées (Whitley 1998).

La sérologie

La sérologie détecte la présence des anticorps dans le sang des patients. Les tests existants cherchent à détecter les anticorps contre les glycoprotéines gC et gG qui se forment de 4 à 6 semaines après l'infection (Cowan 1996).

- **La sérologie non-spécifique**

La sérologie non-spécifique est une méthode sensible qui permet le dépistage des personnes séropositives mais ne fait pas de différence entre les deux types de virus. Les trousseaux commerciales ne détectent pas les infections récentes (Papp 2000), soit celles évoluant depuis moins de six semaines (Wald 1997).

- **La sérologie spécifique de type**

La sérologie spécifique de type détecte la présence des anticorps spécifiques contre chaque VHS (Papp 2000). Selon certains auteurs, les tests sérologiques spécifiques ne sont actuellement pas largement disponibles et leur performance est questionnable (Rudnick et Hoekzema 2002).

Les tests sérologiques spécifiques de type sont le *Western blot* et ELISA, ce dernier étant disponible dans plusieurs laboratoires canadiens (Tétrault 2000).

Le test le plus documenté et avec les meilleures performances est le *Western blot* (Cowan 1996, Slomka 1996) qui représente le *gold standard* pour le dépistage de l'herpès. La sensibilité et spécificité de la méthode sont de presque 100%, mais elle est coûteuse et laborieuse (Cusini 2001, Papp 2000).

Les tests EIA ont des performances variables. Certains ont une sensibilité et spécificité respectivement de 93% et 98% (Cusini 2001) même de 96 % et 100% (Eis-Hübinger 1999, Groen 1998), d'autres sont moins performants et sujets à des erreurs de manipulation des spécimens (Schmid 1999). Deux tests de sérologie VHS-1 approuvés par le FDA, Meridian et MRL, ont respectivement une sensibilité de 98,8% et 98,2% et une spécificité de 99% et 93,8% (Ribes 2002).

Le désavantage de la sérologie est qu'elle ne dépiste pas les infections récentes (Papp 2000). Si la fenêtre immunologique est d'environ 7 jours seulement avec le *Western blot*, elle est de 6-8 semaines, voire plusieurs mois pour les tests basés sur les anticorps anti-gG-2 (Ashley 1995). L'administration de l'acyclovir retarde la séroconversion identifiée par *Western blot*, possiblement aussi pour d'autres tests (Ashley 1995).

Des tests rapides, utilisables en clinique, sont disponibles. Ainsi le POCKit est moins coûteux et avec une performance acceptable, soit une sensibilité de 96% et une spécificité de 86% à 98% (Cusini 2001, Cowan 1996).

1.3.2 Utilisation des tests de détection

À l'occasion d'un premier épisode, la culture ou la détection des antigènes sont recommandées pour confirmer le diagnostic, et la sérologie spécifique de type (en phase aiguë ou en convalescence) peut fournir des informations supplémentaires sur le type de virus et sur la nature de l'infection (Ashley 1999). Dans les conditions de performance faible du diagnostic clinique (Schomogyi 1998), la confirmation de laboratoire devrait être de toute façon obtenue pour justifier la prise en charge (Papp 2000, Thin 1996) et pour orienter le counseling selon le type de virus (Papp 2000, Cusini 2001).

Certains auteurs (Wald 1995, Lafferty 1987) recommandent d'obtenir le typage pour faciliter le counseling, compte tenu des différences de l'histoire naturelle entre l'infection génitale au VHS-1 et celle au VHS-2. Toutefois, selon Ashley (1995) le typage ne présente pas de bénéfices d'ordre clinique, mais seulement au niveau légal et épidémiologique.

Comme tout test de détection, la valeur prédictive du résultat de la sérologie dépend largement de la prévalence de l'herpès génital dans la population desservie (Tétrault 2000). L'utilisation des tests sérologiques nécessite donc un counseling adéquat pré et post-test (Tétrault 2000).

La sérologie est utile pour estimer la prévalence de l'herpès (Thin 1996, Cowan 1996), pour confirmer une primo-infection, pour identifier les porteurs asymptomatiques (Thin 1996, Cowan 1996), pour distinguer entre une récurrence et une primo-infection, et pour aider au diagnostic des lésions génitales négatives à la culture (Munday 1998). Chez les femmes enceintes, la sérologie peut préciser la réceptivité à l'acquisition d'une primo-infection (statut séronégatif) et la sérologie spécifique de type, en précisant la présence ou l'absence d'une infection au VHS-2, peut aider à préciser la probabilité d'une récurrence. La sérologie pourrait aussi être utile dans la sélection des candidats à une éventuelle vaccination contre l'herpès (Cowan 1996).

Par contre, selon Munday (1998), la sérologie est peu utile pour le dépistage des partenaires des personnes infectées, pour le diagnostic des manifestations atypiques, et pour le diagnostic des épisodes primaires. Elle est peu utile pour le diagnostic de l'herpès génital VHS-1 (Slomka 2000) compte tenu que le test ne permet pas la distinction entre une infection oro-labiale et une infection génitale.

L'utilisation des tests de détection du VHS dans un contexte de dépistage est traitée dans la section 8 (Prévention).

1.4 TRAITEMENT

La thérapie antivirale ne peut « guérir » l'infection au VHS mais elle inhibe la réplication virale et influence ainsi le cours de la maladie herpétique (Leflore 2000). Le but de la thérapie antivirale est la diminution des récurrences, la réduction de la sévérité des symptômes et des complications de l'infection et la diminution du risque de transmission (Leflore 2000). Les antiviraux sont ainsi utilisés pour la réduction de la douleur, de l'excrétion virale, de la durée des symptômes et de la morbidité psychologique associée (Nadelman 2000). Pour une efficacité optimale, le traitement doit être commencé pendant la première semaine de maladie (Nadelman 2000).

L'utilisation prophylactique de la thérapie antivirale réduit la fréquence des récurrences. L'utilisation à long terme pourrait réduire l'excrétion virale asymptomatique, avec un possible impact sur la transmission du VHS (Leflore 2000). Même si la majorité des lésions herpétiques guérissent spontanément après environ 10 jours, les symptômes et l'anxiété du patient justifient le traitement systémique. L'éducation du patient est essentielle pour potentialiser l'efficacité du traitement (Nadelman 2000).

Présentement les médicaments disponibles sont l'acyclovir (oral, intraveineux et topique), le penciclovir (topique), le valaciclovir (oral), le famciclovir (oral), le cidofovir et le foscarnet (intraveineux) (Leflore 2000). Ainsi, les traitements disponibles au Canada sont l'acyclovir, pour le traitement des épisodes aigus, primaires ou récurrents, ainsi que pour la prévention des récurrences, le valaciclovir et le famciclovir pour le traitement des récurrences et pour la thérapie suppressive (Tétrault 2000). Les traitements disponibles au Québec sont les mêmes qu'au Canada (Liste des médicaments, Conseil consultatif de pharmacologie, 2002). L'acyclovir a un profil de tolérabilité remarquable, sans aucun effet secondaire irréversible rapporté. L'acyclovir est un antiviral qui peut être administré par voie orale, intraveineuse et topique. La substance active s'absorbe par voie orale et atteint des concentrations plasmatiques de 2-8 μ M, supérieures aux concentrations nécessaires pour l'inhibition in vitro de la majorité des souches de VHS-1 et 2 (Brysson 1983). Le seul danger est la néphrotoxicité causée par la cristallisation intrarénale suite à l'administration intraveineuse en dose élevée. Les effets secondaires mineurs étaient semblables chez les patients traités avec acyclovir et ceux qui recevaient un placebo (Leflore 2000). L'acyclovir peut être administré pendant la grossesse, et sa classification FDA est B (Leflore 2000). L'acyclovir est démontré efficace pour la diminution des symptômes cliniques et son utilisation augmente ainsi la qualité de la vie par la diminution de la douleur, de l'anxiété, de la dépression et de la dysfonction sexuelle associés aux lésions herpétiques. Son utilisation est possible pour toutes les catégories de patients (ajustement de la dose en fonction de la fonction rénale) (Leflore 2000).

La résistance à l'acyclovir survient rarement chez le patient immunocompétent et le risque de résistance virale ne semble pas augmenté par l'administration d'une thérapie suppressive. (Tétrault 2000). Par contre, 5% des patients immunosupprimés ont des souches résistantes (14% des transplantés et 7% des patients avec SIDA). Chez ces patients le foscarnet peut être efficace (ne nécessite pas la phosphorylation par thymidine kinase) (Leflore 2000).

L'acyclovir topique est peu efficace pour traiter l'herpès génital (Leflore 2000). La crème 5% est quelque peu efficace à réduire la durée de l'excrétion virale et de la douleur en cas d'épisode primaire, mais ne prévient pas l'apparition de nouvelles lésions. L'acyclovir topique est sans bénéfices thérapeutiques en cas de premier épisode non-primaire ou en cas de récurrence (Leflore 2000).

Le valaciclovir et le famciclovir ont une meilleure biodisponibilité par rapport à l'acyclovir et peuvent être administrés seulement 2 ou 3 fois par jour. Néanmoins, même s'il doit être administré en doses plus fréquentes, seul l'acyclovir est disponible comme médicament générique, moins cher, et dans des présentations multiples (Leflore 2000).

1.4.1 Traitement des épisodes primaires

Les traitements approuvés au Canada pour les épisodes initiaux d'herpès génital sont l'acyclovir oral 400 mg, 3 fois par jour pendant 5 à 7 jours, le valaciclovir 500 mg à 1 g, 2 fois par jour pendant 5 à 7 jours ou le famciclovir 250 mg 3 fois par jour pour 5 à 7 jours (Santé Canada 1998). En cas d'infections sévères, l'administration intraveineuse d'acyclovir 5-10 mg/kg aux 8 heures pendant 5 à 10 jours est préférée (Leflore 2000). L'acyclovir oral est le plus utilisé pour tout traitement de l'herpès génital.

Le traitement des épisodes primaires d'herpès génital avec acyclovir oral (200 mg x 5 par jour) diminue la durée de l'excrétion virale, la durée et la sévérité des lésions et prévient l'apparition des nouvelles lésions, sans causer d'effets secondaires significatifs (Brysson 1983). De la même façon, dans l'étude de Leflore (2000), l'acyclovir administré pour un épisode primaire réduit la durée de l'excrétion virale de 60% à 100%, le temps de formation des croûtes de 30% à 67%, le temps de guérison de 25% à 45%, la formation des nouvelles lésions de 71% à 100% et la symptomatologie de 29% à 56%.

Malgré les effets thérapeutiques immédiats, le traitement antiviral ne prévient pas l'installation de l'infection latente et l'apparition des récurrences et ne retarde pas la première récurrence (Corey 1985, Brysson 1983) probablement à cause du début habituellement tardif du traitement, soit environ 10 jours après l'exposition au virus (Corey 1985).

1.4.2 Traitement épisodique des récurrences

Selon les lignes directrices canadiennes, les options pour le traitement des récurrences sont l'acyclovir 400 mg 3 fois par jour, pendant 5 jours, le valaciclovir, 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours ou le famciclovir à 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours (Santé Canada 1998).

Le valaciclovir oral (1 000 mg 2 fois par jour ou 500 mg 2 fois par jour) administré pour le traitement des récurrences réduit la durée des symptômes et de l'excrétion virale et, en certains cas, induit l'arrêt de l'évolution (Spruance 1996). Le traitement est bien toléré, les effets secondaires étant légers et peu fréquents (Spruance 1996).

Dans une étude canadienne, le famciclovir oral (doses de 125 mg, 250 mg et 500 mg 2 fois par jour) administré pour le traitement des récurrences a diminué le taux et la durée de l'excrétion virale ainsi que la durée des lésions, sans effets secondaires importants (Sacks 1996).

Une étude randomisée sur l'efficacité du valaciclovir (500 mg x 2/jour) et de l'acyclovir (200 mg x 5/jour) autoadministré lors d'épisodes récurrents d'herpès génital n'a identifié aucune différence entre les deux traitements en ce qui concerne la durée de l'épisode, la guérison des lésions, la durée de la douleur, la durée de l'excrétion virale et la fréquence des effets secondaires (Bodsworth 1997). Les deux traitements étaient associés à des effets secondaires légers, tels que la céphalée et la nausée.

Le famciclovir (125 mg x 3) et l'acyclovir (200 mg x 5) sont également efficaces pour le traitement des récurrences d'herpès génital en ce qui concerne le temps de guérison des lésions, la rémission des symptômes et la fréquence des effets secondaires (Chosidow 2001).

D'autres possibilités de traitement sont présentement à l'étude. Ainsi, selon Spruance (2001), les applications topiques de resiquimod en gel (0,01%), un immuno-modulateur de la famille de l'imiquimod, semblent efficaces pour prolonger l'intervalle entre deux récurrences et ne causent pas d'effets secondaires systémiques.

1.4.3 Traitement suppressif pour la prévention des récurrences

Les régimes thérapeutiques disponibles pour la prévention des récurrences sont l'acyclovir à raison de 400 mg 2 fois par jour, le valaciclovir 500 mg 1 fois par jour ou 250 mg 2 fois par jour, ou le famciclovir 250 mg 2 fois par jour (Santé Canada 1998), pour des périodes d'un an et plus (Leflore 2000).

Le traitement suppressif avec acyclovir, administré pour des périodes allant jusqu'à 5 ans, a diminué le nombre des récurrences de 63% à 86% et a prolongé l'intervalle avant la première récurrence de 4,6 à 13,6 fois (Wald 1996). Dans un groupe de patients avec des fréquences très élevées de récurrences, le traitement suppressif avec acyclovir 400 mg x 2/jour ou 200 mg x 3/jour a réduit le taux de lésions d'environ 75% et le taux de symptômes d'environ 50% (Straus 1989).

L'acyclovir (400 mg 2 fois par jour) peut réduire la fréquence de l'excrétion virale symptomatique et asymptomatique de 90% à 95% (Wald 1996, Straus 1989). Selon Wald (1996), l'effet suppressif de l'acyclovir semble plus efficace à diminuer l'excrétion virale que la fréquence des épisodes cliniques. Au contraire, selon Brocklehurst (1998), si l'acyclovir est efficace à prévenir les récurrences cliniques, il semble moins efficace à prévenir l'excrétion virale asymptomatique.

Le valaciclovir administré de façon continue (500 mg/jour) pour la prévention des récurrences réduit de manière importante la fréquence des récurrences, diminuant le risque de récurrence de 85% par rapport au placebo (9,5% versus 69% sur 16 semaines), selon l'étude de Patel (1997). Le traitement suppressif avec valaciclovir diminue le nombre des récurrences de 78,1% par rapport au nombre de récurrences suite au traitement épisodique (Fife 2001). Le pourcentage des patients avec récurrences et la durée des lésions étaient aussi diminués. L'intervalle entre deux récurrences avait augmenté de façon significative lors du traitement suppressif (Fife 2001).

Le famciclovir oral administré en dose de 250 mg deux fois par jour ou trois fois par jour est efficace et bien toléré pour le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez la femme (Diaz-Mitoma 1998, Mertz 1997). Il réduit significativement la fréquence des récurrences (Mertz 1997). La dose de 250 mg x 2 était la plus efficace pour prolonger le temps avant la première récurrence confirmée par culture (HR de 7,1). Dans la même étude, 90% des patientes sous traitement étaient sans récurrences jusqu'à la fin de l'étude par rapport à 48% des femmes sous placebo (Mertz 1997). Le famciclovir administré pour la prévention des récurrences d'herpès génital permet la diminution de 80% des récurrences par rapport au placebo. Le délai jusqu'au premier nouvel épisode était prolongé d'environ 9 mois (Diaz-Mitoma 1998).

Même si les récurrences de l'herpès génital sont autolimitées et avec des symptômes mineurs, les recommandations actuelles prévoient l'administration de traitement suppressif aux personnes avec plus de 6 récurrences par année (Timonen 2001) ainsi que celles avec un premier épisode sévère, celles avec des impacts psychologiques importants, celles avec immunosuppression et les femmes enceintes (Nadelman 2000).

Après l'interruption du traitement, les récurrences reviennent à la fréquence initiale (Wald 1996). Selon Whitley (1998), le traitement suppressif devrait être arrêté chaque année pour réévaluer le besoin de traitement continu.

Dans une étude auprès d'un groupe de personnes avec herpès récurrent, la majorité des patients n'étaient pas au courant de la possibilité de recevoir un traitement suppressif et n'ont jamais reçu d'information complète sur la thérapie suppressive (Timonen 2001). La conclusion des auteurs est que la thérapie suppressive est sous-utilisée (Timonen 2001) et que l'encouragement des patients pour l'utiliser aura un effet majeur sur l'excrétion asymptomatique et sur la transmission sexuelle du VHS (Timonen 2001).

Le traitement suppressif augmente significativement la qualité de la vie chez les personnes avec herpès génital récurrent, particulièrement lorsque la fréquence des récurrences est élevée (Patel 1999).

Le choix du traitement des récurrences dépend de nombreux facteurs : la nature de la maladie, le style de vie du patient, des facteurs psychosociaux ainsi que la situation financière (coût du traitement). Le traitement épisodique est plus utile chez le patient avec des symptômes de prodrome facilement identifiés et est souvent adopté à cause de son moindre coût, particulièrement si le patient doit défrayer lui-même les coûts du traitement. Si le coût n'est pas pris en considération, la majorité des patients (89%) préfèrent le traitement suppressif continu. Une des raisons majeures invoquées par les personnes avec herpès génital pour choisir le traitement suppressif est la possibilité de réduire le risque de transmission même si cet aspect est encore insuffisamment documenté (Strand 1999).

Pour ajuster le traitement aux besoins du patient, le clinicien doit l'éduquer et le conseiller pour permettre une décision bien éclairée (Strand 1999). Au moment de la prescription d'un traitement suppressif, on devrait mettre en balance son efficacité, son coût et ses effets sur la qualité de la vie (Patel 1997b) ainsi que les modalités d'administration du médicament (Strand 1999). L'adhérence du patient au traitement est considérablement améliorée si la fréquence des doses diminue. Il est probable que la seule action significative à la portée du clinicien pour l'amélioration de l'adhérence au traitement est la prescription d'un régime thérapeutique efficace où la fréquence des doses quotidiennes est la plus basse possible (Strand 1999).

L'adhérence du patient au traitement est optimisée avec le valaciclovir en seule dose par jour. Toutefois, une dose manquée implique un intervalle de 48 heures entre deux administrations et peut causer une récurrence (Strand 1999).

En conclusion, l'acyclovir et ses dérivés sont cliniquement efficaces comme traitement suppressif de l'herpès génital. Il est très important que le patient soit conscient que, malgré la réduction de l'excrétion virale symptomatique et asymptomatique, le traitement suppressif ne garantit pas l'absence de l'excrétion virale asymptomatique et que la transmission de l'infection demeure possible (Strand 1999).

1.4.4 Traitement chez la femme enceinte

L'acyclovir administré en dose suppressive à partir de la 36^e semaine de grossesse chez les femmes avec un premier épisode d'herpès génital pendant la grossesse réduit le risque de récurrences cliniques et d'excrétion asymptomatique au moment de l'accouchement et le nombre de césariennes effectuées à cause de la présence de lésions herpétiques (Scott 1996). Le traitement est bien toléré par la mère et par le nouveau-né (Scott 1996). L'acyclovir était classé en 1993 dans le groupe « C », soit de sécurité non-déterminée pour l'administration pendant la grossesse (MMWR 1993).

Selon le modèle mathématique de Scott et Alexander (1998) sur le rapport coût/efficacité du traitement suppressif chez les femmes avec herpès génital récurrent, le traitement avec acyclovir 400 mg 3 fois par jour à partir de la 36^e semaine de grossesse réduit les coûts associés à l'herpès génital chez la femme enceinte de 183\$ par patiente (de 7 624\$, en l'absence du traitement, à 7 442\$, avec l'acyclovir). Chez les femmes avec un premier épisode d'herpès génital diagnostiqué pendant la grossesse, le traitement est encore plus rentable (7 959\$ versus 7 504\$). Le rapport s'inverse si l'adhérence au traitement diminue à moins de 26% ou si le taux de récurrences sans traitement est à moins de 11% (par rapport au taux attendu de 30%) et si le taux de césariennes est de plus de 70% chez les femmes sans lésions et de moins de 37% chez celles avec lésions.

Dans le cadre de la création d'un registre visant à surveiller les éventuels effets secondaires du traitement avec acyclovir chez la femme enceinte, 811 dossiers ont été constitués entre 1984 et 1993. Le taux de malformations chez les nouveau-nés n'était pas significativement différent du taux de base de 3%, mais la rareté de telles conséquences demanderait une étude de plus grande ampleur pour la détection d'une légère augmentation du nombre de malformations (Eldridge 1993).

Selon l'étude randomisée de Scott¹ (2002), le traitement suppressif à l'acyclovir, débuté dès la 36^e semaine de grossesse, réduit de manière significative la présence des lésions et de l'excrétion virale au moment de l'accouchement.

1.4.5 Traitement du patient immunosupprimé

Chez le patient immunosupprimé, le traitement recommandé d'une primo-infection est l'acyclovir intraveineux à raison de 5-10 mg/kg pendant 7 jours (Leflore 2000). Pour le traitement des épisodes d'herpès, l'acyclovir et le valaciclovir semblent avoir des effets similaires (Conant 2002). Les effets secondaires sont généralement légers et leur fréquence est similaire pour le valaciclovir et pour l'acyclovir (Conant 2002).

¹ Étude publiée après la consultation des experts

Chez les patients infectés par le VIH, le valaciclovir 500 mg, administré deux fois par jour semble le traitement suppressif le plus efficace pour la prévention des récurrences d'herpès génital (Conant 2002).

Le traitement antiviral est très utile chez le patient immunosupprimé symptomatique ou pour la prévention des épisodes aigus (Whitley 1998). Les souches résistantes à l'acyclovir sont plus fréquentes chez les patients immunosupprimés et devraient être traitées avec le foscarnet (Whitley 1998).

1.4.6 Coûts

Le fardeau économique de l'herpès génital aux États-Unis est de 980 millions de dollars en coûts directs, auxquels s'ajoutent 120 millions de dollars en coûts indirects. Les coûts associés à chaque cas d'herpès néonatal sont de 255 000\$, ce qui ajoute 1,68 million de dollars aux dépenses annuelles causées par l'herpès. Aux États-Unis, les interventions de prévention de l'herpès néonatal coûtent 80 millions de dollars par année (Stanberry 2000). Ces coûts représentent une raison supplémentaire pour analyser les aspects coûts/bénéfices des différentes options de diagnostic et traitement et justifient de considérer sérieusement d'intensifier la prévention de l'herpès génital.

1.5 PRÉVENTION

1.5.1 Éducation, formation

Éducation du public

La population générale a des connaissances insuffisantes sur l'herpès génital et certains auteurs estiment que des campagnes nationales de sensibilisation devraient être lancées (Halioua 1999, Handsfield 1998, Steben 1996). Toutefois, selon White (1999) et Gottlieb (2001), une telle intervention aurait une portée limitée. Les jeunes semblent assez bien informés sur l'herpès en général mais affirment qu'ils se considèreraient stigmatisés s'ils contractaient l'infection (Lewis 1999).

Formation des professionnels de la santé

Selon l'étude de Gilbert (2001), 60% des patients avec herpès génital considèrent la performance de leur médecin faible ou seulement acceptable. Handsfield (1998) considère aussi que les connaissances des professionnels de la santé sur l'herpès génital sont insuffisantes et que ceux-ci devraient être mieux formés (Handsfield 1998) et outillés pour être en mesure de mieux conseiller leurs patients (Gilbert 2001).

1.5.2 Promotion des comportements sexuels sécuritaires

L'abstinence pendant les périodes symptomatiques

L'abstinence est considérée par certains la meilleure et même la seule méthode de prévention efficace pendant les prodromes et les récurrences (Krone 2000, Wald 1999, Patel 1997).

Diminution du nombre de partenaires sexuels et adoption de pratiques sexuelles plus sécuritaires

La fréquence de changements de partenaires semble un des facteurs principaux de la propagation de l'infection (Newton 2000). C'est pourquoi l'adoption de comportements plus sécuritaires (diminution du nombre de partenaires) est recommandée pour la prévention de l'infection et de la transmission (Wald 1999, Schinazi 1999, Steben 1996).

Par ailleurs, les risques de transmission d'ITS liés aux pratiques oro-génitales sont sous-estimés. Kinghorn (1994) recommande un counseling approprié soit l'explication des risques liés aux pratiques sexuelles souvent considérées sécuritaires telles que le sexe oral.

Une intervention d'éducation psycho-éducationnelle adressée aux patients avec herpès génital a augmenté les niveaux de connaissances et l'utilisation des méthodes barrières mais n'a pas eu d'effet sur l'adaptation psychosociale et sur le nombre de partenaires sexuels (Swanson 1999).

L'utilisation du condom

Il semble que le condom peut diminuer le risque de transmission (Conant 1984) et son effet protecteur chez les femmes est appuyé par la recherche de Wald (2001). De plus, dans une étude subséquente de Wald (2002), l'utilisation du condom pendant plus de 65% des actes sexuels était associée à la réduction du risque de transmission du VHS-2 chez les hommes autant que chez les femmes (risque relatif de 0,58). Il faut réaliser que les études sur l'efficacité des condoms sont biaisées à cause du design rétrospectif de la majorité des études et à cause des biais possibles au niveau de l'évaluation de son utilisation (biais de mémoire ou biais de désirabilité sociale) (Casper 2002). De plus, la majorité des études utilisent des critères de classification de l'utilisation du condom assez flous (utilisation fréquente ou occasionnelle), ce qui dilue de manière importante la fiabilité des résultats.

L'utilisation régulière du condom serait le seul moyen efficace, outre un vaccin, de diminuer la transmission (Newton 2000). La plupart des auteurs recommandent l'abstinence au cours des périodes symptomatiques et l'utilisation du condom lors des contacts sexuels pendant les périodes asymptomatiques (Wald 2000, Wald 1999, Handsfield 1998, Corey 1994). Néanmoins, selon Patel (1997b) les patients devraient être rassurés que l'excrétion asymptomatique est assez rare.

Microbicides

Le nonoxynol-9 serait un moyen efficace de prévention selon les études sur les animaux (Wald 1999), mais des études récentes mettent en doute son efficacité de prévenir les ITS, de même que sa sécurité : en fait son utilisation pourrait même augmenter la transmission de l'infection au VIH en causant des micro-lésions inflammatoires au niveau de la muqueuse, facilitant ainsi la transmission des microorganismes (Roddy 2002, Richardson 2001).

D'autres microbicides sont actuellement testés dans diverses études : le Carraguard et le Buffergel sont au niveau d'études de phase III (Zeitlin et Whaley 2002). Les anticorps monoclonaux représentent une autre catégorie de microbicides potentiels, avec la possibilité de prévention de la transmission verticale (Zeitlin et Whaley 2002).

1.5.3 Dépistage

Les personnes infectées asymptomatiques servent de réservoir et ont un rôle important dans la propagation de l'infection (Wald 2000, Ashley 1999). C'est pourquoi certains auteurs recommandent le dépistage et l'éducation des porteurs asymptomatiques ou non-reconnus (Krone 2000, Halioua 1999, Steben 1996, Corey 1994). Il est possible que le dépistage, surtout s'il est accompagné d'un counseling adéquat, favorise indirectement l'adoption de comportements sexuels plus sécuritaires (Goldman 2000). Le dépistage seul ne peut pas arrêter la dissémination de l'infection mais il est une étape importante pour le traitement des personnes infectées et crée une opportunité de conseiller les patients qui veulent mieux prendre en charge leur santé sexuelle (Ashley 1999).

Des scénarios possibles de dépistage sérologique incluent (Barton 2001) :

- la réalisation périodique d'études de prévalence pour l'évaluation épidémiologique des ITS,
- le dépistage ciblé de groupes à haut risque avec l'offre de traitement et/ou d'interventions comportementales,
- le dépistage des femmes enceintes pour réduire l'incidence de l'herpès néonatal,
- le dépistage des partenaires des personnes avec un diagnostic confirmé d'herpès génital, afin de leur offrir l'information appropriée sur les risques de transmission et sur les options de traitement antiviral.

D'autres auteurs considèrent toutefois que le dépistage général n'est pas recommandable en l'absence d'un vaccin (Tétrault 2000, Kinghorn 1994) ou d'un traitement curatif efficace (US Preventive Taskforce 1996). Dans le contexte de retombées psychologiques importantes suite à un diagnostic d'une infection incurable et qui ne pose généralement pas de risques vitaux, les avantages du dépistage des personnes asymptomatiques devront être mieux documentés (Munday 1998).

Avant d'envisager d'introduire le dépistage du VHS, il faudra absolument prévoir la disponibilité de ressources pour assurer le suivi des cas dépistés : counseling et soutien des personnes infectées et traitement suppressif si son utilité pour la prévention de la transmission est démontrée (Goldman 2000).

Enfin, avant de considérer l'utilisation de la sérologie pour le dépistage, les avantages possibles de la réduction de transmission suite à la détection d'une infection doivent être mis en balance avec les risques de morbidité psychologique accrue, les limites de la prévention dans la réduction de la transmission et les coûts supplémentaires des services médicaux (Barton 2001).

Dépistage ciblé

Il n'y a pas d'études sur les bénéfices du dépistage de masse du VHS pour divers groupes de population (Wald 1999, Ashley 1999). Toutefois, il est raisonnable de penser que le dépistage serait surtout utile dans les groupes à haut risque (risque d'infection au VIH, patients avec facteurs de risque d'acquisition d'une ITS) et chez les patients qui reçoivent ou recevront des traitements immunosuppresseurs (Cusini 2001, Ashley 1999). Le dépistage des porteurs asymptomatiques pourrait aussi être utile chez les donneurs de sperme.

L'acceptabilité du dépistage du VHS-2 est d'environ 80% parmi les patients de cliniques d'ITS (Leone et Lieblang 2001, Fairley & Monteiro 1997) mais de seulement 50% chez les patients d'une clinique de Seattle (Whittington 2001). Dans ce groupe, les refus venaient de la part des personnes les plus à risque. Dans l'étude de Leone (2001), l'acceptabilité du test était bonne mais l'adhérence à la visite de suivi pour obtenir les résultats était de seulement 35%.

Selon une simulation sur le rapport coût/efficacité du dépistage chez les couples monogames, afin d'identifier les couples discordants, une telle intervention serait trop coûteuse et ne préviendrait pas la transmission car l'utilisation permanente du condom dans un couple monogame serait probablement inacceptable (Fisman 2000).

Le dépistage des femmes enceintes est traité dans la section sur la prévention de l'herpès néo-natal.

1.5.4 Counseling des personnes infectées

Les patients avec herpès génital ont besoin de counseling d'un professionnel de la santé. Il semble toutefois que les professionnels de santé n'offrent pas toute l'information jugée nécessaire aux patients (Gilbert 2001). L'utilisation d'autres moyens tels que les brochures, programmes informatisés est aussi une option à retenir (Bensen 1999).

1.5.5 Rôle du traitement suppressif dans la prévention de l'infection au VHS

La question de la prévention de la transmission sexuelle par le traitement antiviral reste toujours sans réponse. Selon l'étude de Wald (2001) le traitement suppressif avec acyclovir n'était pas associé à une réduction de la transmission.

L'administration continue d'acyclovir réduit l'excrétion virale de 94% selon la culture, mais seulement de 75% à 80% selon le PCR (Tétrault 2000). La réduction de l'excrétion asymptomatique a été démontrée pour l'acyclovir (Wald 1999). Le traitement suppressif antiviral réduit le fardeau d'excrétion virale symptomatique et asymptomatique (Strand 1999). L'excrétion virale

asymptomatique pendant le traitement suppressif est souvent causée par des lacunes dans l'adhérence au régime thérapeutique (Bowman 1990). Le traitement suppressif n'élimine pas la possibilité de l'excrétion asymptomatique, donc il est possible que le risque de transmission de l'infection persiste en l'absence de manifestations cliniques (Straus 1989). Des taux diminués d'excrétion virale asymptomatique devraient, théoriquement, réduire le risque de transmission au VHS et le traitement suppressif pourrait contribuer au contrôle de l'infection génitale au VHS-2, en parallèle à d'autres approches (Strand 1999). Ainsi certains auteurs recommandent le traitement suppressif pour la prévention de la transmission de l'infection au VHS (Krone 2000, Handsfield 1998).

Les effets négatifs possibles du traitement suppressif seraient l'apparition de souches résistantes et la diminution des épisodes cliniques tout en maintenant la fréquence de l'excrétion asymptomatique (Schinazi 1999).

Dans le contexte actuel, le traitement suppressif a un impact limité sur la santé publique à cause de la fréquence d'infections asymptomatiques et non-reconnues et, par conséquent, non-traitées (Wald 1999, White 1999, Schinazi 1999).

En fonction de son effet sur l'excrétion asymptomatique (suppression complète, diminution ou sans effet) l'acyclovir pourrait supprimer la transmission ou l'augmenter. En effet, une augmentation possible du risque de transmission pourrait être liée à l'adoption d'un comportement plus à risque dans le contexte de l'absence ou de la diminution des récurrences suite au traitement suppressif. Toutefois, les effets de l'acyclovir sur la prévalence deviendraient perceptibles (hausse ou diminution de la prévalence) seulement si toutes les personnes infectées étaient traitées pendant de longues périodes de temps (au moins 10 ans). Ce scénario impliquerait aussi la nécessité de détecter systématiquement toutes les personnes infectées (donc un dépistage de masse) et serait difficile à réaliser à cause du coût, de la logistique, des limites de la compliance tant au niveau du dépistage que du traitement et de l'impact sur la qualité de la vie (White 1999).

Selon l'étude randomisée de Corey (2002)², l'administration quotidienne de valaciclovir 500 mg par jour pour la suppression des récurrences d'herpès génital a diminué le risque d'acquisition d'une infection symptomatique chez le partenaire de 77% (de 2,3% à 0,5% sur 8 mois, $p=0,006$). Toutefois, le risque de séroconversion du partenaire a diminué seulement de 50% (de 3,8% à 1,9%, $p=0,039$). Il est difficile d'évaluer l'influence des conditions expérimentales de l'étude qui comprenait un counseling intensif des participants pour réduire les risques de transmission. De plus, il n'y a pas d'information sur les mesures prises pour contrôler la variable de l'utilisation du condom et du comportement sexuel. La validité des résultats et l'applicabilité dans un contexte clinique normal reste à démontrer.

² Étude publiée après la consultation des experts.

1.5.6 L'immunisation

Devant l'absence de traitement curatif, le développement d'un vaccin serait très utile (Handsfield 1998, Corey 1999). Même une faible couverture vaccinale aurait un impact majeur sur l'épidémie d'herpès (Newton 2000, Garnett 2001). En effet, seul un vaccin pourrait avoir un impact réel sur la prévalence de l'herpès (Newton 2000, Kinghorn 1994). L'immunisation contre le VHS-2 pourrait éventuellement avoir aussi un effet protecteur contre l'infection au VHS-1 (Kinghorn 1999, Kinghorn 1994).

Un vaccin efficace à 100% permettrait évidemment une réduction dramatique des dépenses de santé causées par l'herpès. Toutefois, même un vaccin moins efficace et administré seulement à la moitié de la population à risque pourrait avoir un rapport coût/bénéfice acceptable (Stratton 2001).

Les vaccins développés jusqu'à maintenant n'ont pas réussi à prévenir l'acquisition de l'infection, même s'ils ont déclenché une réponse immunitaire adéquate (Corey 1999, Bourne 1996, Cunningham 2001). Néanmoins, une étude récente, essai randomisé de phase 3 sur l'efficacité d'un vaccin VHS-2 sous-unitaire, vient de démontrer une efficacité de 73% à prévenir l'infection au VHS-2 chez les femmes séronégatives pour le VHS-1 et le VHS-2 (Stanberry³ 2002). Ce vaccin était inefficace chez les hommes et chez les personnes avec des anticorps contre le VHS-1.

Si un vaccin qui protège complètement n'est pas possible, la deuxième option serait un vaccin thérapeutique qui ne prévient peut-être pas l'infection, mais qui prévient ou, selon une troisième option, diminue, la symptomatologie et les récurrences (Stanberry 1998, Stanberry 2000).

Plusieurs problèmes doivent être résolus avant de pouvoir mettre au point un vaccin vraiment efficace : le risque de réactivation d'un virus atténué, le risque d'oncogenèse, l'impact de l'immunité partielle produite par les vaccins sous-unitaires (Stanberry 2000) et le besoin d'employer plusieurs protéines antigéniques (Cunningham 2001). En plus, avant la mise en place d'un programme de vaccination anti-VHS, des études d'acceptabilité sont nécessaires (Handsfield 1998) ainsi qu'un plan d'immunisation (Handsfield 1998, Stanberry 2000).

1.6 HERPÈS NÉONATAL

L'herpès néonatal est défini comme l'infection herpétique du nouveau-né, transmise par sa mère, habituellement au moment de l'accouchement (Rudnick et Hoekzema 2002). Néanmoins, de nombreux cas sont acquis dans la période post-partum, par exposition à un herpès non-génital (Scott 1995, Forsgren 1990). L'infection intra-utérine est rare et dépendante d'une charge virale élevée chez la mère (Scott 1995). La majorité des cas d'herpès néonatal sont causés par le VHS-2, mais 15% à 30% des infections néonatales sont causées par le VHS-1 (Rudnick et Hoekzema 2002). Au Canada, la moitié des cas diagnostiqués en 2001 étaient infectés avec le VHS-1, 39% avec VHS-2 et 11% n'étaient pas typés (Société canadienne de pédiatrie 2002).

³ Étude parue après la consultation des experts

Jusqu'à 70% des mères qui transmettent leur infection n'ont pas de lésions au moment de l'accouchement et elles n'ont souvent pas d'antécédents d'herpès génital (Prober 1995, Scott 1995). Parmi les femmes sans antécédents d'herpès, 1/500 ont un épisode d'excrétion asymptomatique au moment de l'accouchement (Prober 1995). Selon Prober (1995), environ 1% à 2% des femmes avec antécédents d'herpès ont une excrétion virale asymptomatique au moment de l'accouchement. Par contre, selon Scott (1995), le taux de récurrence de l'herpès génital est plus élevé pendant la grossesse, avec un maximum avant le terme : 25% des patientes ont des lésions pendant le dernier mois de grossesse et 11% à 14% ont des lésions au moment de l'accouchement. Le risque de récurrence à l'accouchement est de 36% dans le cas d'une primo-infection survenue durant la grossesse, de 10% pour une histoire d'herpès avec moins de 6 récurrences par année et de 25% pour une histoire d'herpès avec plus de 6 récurrences par année (Scott 1995).

Le risque majeur pour la transmission de l'infection au nouveau-né est l'acquisition d'une primo-infection pendant la grossesse (Brown 1996, Prober 1995, Forsgren 1990). Selon un modèle mathématique, le risque d'une femme enceinte américaine d'avoir une primo-infection au VHS pendant sa grossesse était estimé à 9,1/1000 en 1970 et à 16,7/1000 en 1985 (Armstrong 2001). En 1992, 9,5% des femmes enceintes américaines étaient à risque d'infection au VHS-2 (séronégatives, avec le partenaire séropositif), souvent sans le savoir (Arvin et Prober 1997).

Le risque d'infection néonatale est de 50% en cas d'infection maternelle primaire symptomatique, 33% en cas de primo-infection asymptomatique, 4% en cas de récurrence symptomatique et 0,04% en l'absence de lésions chez une femme avec antécédent connu d'herpès génital (Scott 1995, Brown 1991). Selon Prober (1995), le risque d'herpès néonatal à cause d'une récurrence est de 1 cas sur 2 000.

1.6.1 Incidence de l'herpès néonatal

Selon les pays, l'incidence de l'herpès néonatal est de un cas sur 2 500 naissances jusqu'à un cas sur 50 000 naissances (Tookey 1996, Forsgren 1990). Théoriquement, l'incidence attendue de l'herpès néonatal aux États-Unis, calculée selon la séroprévalence du VHS dans la population, est de un cas par 2 200 à 3 100 naissances pour tous les groupes de population (Gutierrez 1999). L'incidence de l'herpès néonatal a augmenté aux États-Unis de 2,6/100 000 naissances en 1966-1969 à 11,9/100 000 naissances en 1978-1981 (Schomogyi 1998) et se maintient à ce niveau, soit de 1 cas sur 8 700 naissances (Gutierrez 1999). Les causes possibles de cette différence seraient l'omission des diagnostics d'herpès néonatal, des erreurs de codification ou d'autres facteurs, pas encore connus (Gutierrez 1999).

Malgré l'augmentation de la prévalence de l'herpès génital et la diminution de la proportion d'accouchements par césarienne, l'incidence de l'herpès néonatal n'a pas augmenté pendant la période 1985-1995 en Californie (Gutierrez 1999) : l'incidence de l'herpès néonatal par 100 000 naissances y était constante, soit de 11,3 à 11,7 ou un cas par 8 700 naissances (Gutierrez 1999). Selon la race, l'incidence de l'herpès néonatal était de 16,5/100 000 pour les nouveau-nés de race noire, 12,1/100 000 pour les nouveau-nés de race blanche et de 9,7/100 000 pour les nouveau-nés hispaniques (Gutierrez 1999).

Au Canada, une étude sur l'incidence de l'herpès néonatal chez les enfants de moins de 60 jours a débuté à l'automne 2000, sous l'égide de Santé Canada (Cormier 2001). Dans le cadre du Programme canadien de surveillance pédiatrique, tous les pédiatres canadiens sont contactés chaque mois pour rapporter les cas confirmés. Les données d'incidence seront recueillies jusqu'à l'automne 2003 et les enfants infectés seront suivis annuellement afin de déterminer l'évolution de l'infection (Cormier 2001). En 2001, le nombre de cas possibles d'herpès néonatal rapportés depuis le début de l'étude était de 61, dont 10 dans les derniers 3 mois de 2000 et 51 en 2001. Parmi ces cas rapportés, 22 ont été confirmés comme de vrais cas d'herpès néonatal et neuf sont des cas possibles. Les autres cas étaient des cas déjà rapportés ou des cas qui ne correspondaient pas aux critères de diagnostic d'herpès néonatal. (Santé Canada 2002). Seulement 22% des mères avaient un diagnostic d'infection au VHS avant l'accouchement. La présentation clinique de l'infection était sous une forme localisée dans 61% des cas et sous la forme d'infection généralisée dans 39% des cas. (Santé Canada 2002).

Une étude sur l'incidence de l'herpès néonatal au Manitoba entre 1980 et 1986 a identifié 12 cas d'herpès néonatal, dont cinq VHS-1 et six VHS-2, correspondant à des incidences de 0 à 17 cas par 100 000 naissances vivantes. En 1986, l'incidence était de 11/100 000 naissances (Selin 1988).

1.6.2 Présentation clinique de l'herpès néonatal

L'herpès néonatal peut affecter la peau, les yeux et la bouche et peut se manifester par une atteinte disséminée ou localisée du système nerveux central. Les séquelles neurologiques peuvent être présentes même chez les enfants avec infection localisée à la peau et aux muqueuses et sont habituellement sévères (Forsgren 1990). En dehors de l'herpès néonatal, l'infection VHS *in utero* peut causer des avortements spontanés (pas démontré), de la prématurité (données limitées), un retard de croissance intra-utérine (possiblement si une primo-infection survient pendant le troisième trimestre) et une infection du fœtus *in utero* dans environ 5% des cas (Steele 2002, Brown 1996, Prober 1995, Forsgren 1990).

Le temps d'incubation varie entre 2 et 26 jours, plus court dans le cas de l'infection muco-cutanée, plus longue dans l'infection cérébrale (Forsgren 1990). Par contre, dans l'étude de Selin (1988) l'incubation moyenne était de 8 jours, moindre pour les nouveau-nés avec infection généralisée (5 jours).

Les formes cliniques sont l'infection muco-cutanée, de la peau, des yeux et de la bouche dans 40% des cas, l'infection du système nerveux central (35% des cas, mortalité de 50% et séquelles neurologiques chez 50% des survivants) et l'infection disséminée (atteinte de nombreux organes, 25% des cas, mortalité de 70%) (Whitley 1998, Prober 1995, Scott 1995). Même avec un diagnostic et traitement précoce, la mortalité des nouveau-nés avec infection disséminée reste de 50% à 61%, et 57% à 71% des enfants avec infection du SNC auront des séquelles neurologiques significatives (Steele 2002, Whitley 1991). Selon l'étude de la Société canadienne de pédiatrie (2002), la létalité de l'herpès néonatal au Canada en 2001 était de 11% (2 des 18 cas d'herpès néonatal identifiés).

Le diagnostic d'herpès est souvent manqué à cause de lésions qui ne sont pas toujours caractéristiques et à cause de la sensibilité limitée des tests disponibles (Scott 1995). Une proportion importante (27% à 42%) d'enfants n'ont pas de vésicules caractéristiques et sont difficilement diagnostiqués (Rudnick et Hoekzema 2002, Forsgren 1990).

Les facteurs de risque pour un herpès néonatal plus sévère seraient la rupture précoce des membranes et l'infection au VHS-2.

Ainsi, selon l'étude de Selin (1988) les enfants avec herpès disséminé avaient un intervalle plus long entre la rupture des membranes et la naissance (12 heures versus 2 heures) par rapport à ceux avec herpès muco-cutané.

Selon Lamey et Hyland (1999), le pronostic de l'infection néonatale au VHS-1 est plus favorable que celui de l'infection néonatale au VHS-2.

1.6.3 Diagnostic de l'herpès néonatal

Le diagnostic de l'herpès néonatal est basé sur des données cliniques et sur des résultats de tests de laboratoire, et est souvent difficile à établir à cause de la symptomatologie atypique (Rudnick et Hoekzema 2002). Les tests de laboratoire incluent la culture des lésions, des muqueuses, du sang et des autres liquides biologiques, ainsi que le PCR sur le liquide céphalorachidien (Rudnick et Hoekzema 2002).

1.6.4 Traitement de l'herpès néonatal

Le traitement avec acyclovir ou vidarabine est efficace dans les cas d'infection muco-cutanée s'il est administré rapidement, et le traitement améliore le pronostic dans les autres formes (Prober 1995, Whitley 1991).

Le traitement diminue la durée de la maladie et de l'excrétion virale (Forsgren 1990). L'antiviral de choix est l'acyclovir. La thérapie est efficace seulement contre les virus en répliation et l'établissement de l'infection latente ne peut pas être prévenu. Pour l'infection néonatale, l'initiation rapide du traitement est d'importance majeure (Forsgren 1990).

Les recommandations actuelles prévoient le traitement avec acyclovir intraveineux, 45 à 60 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours, débuté rapidement après le diagnostic d'herpès néonatal (Rudnick et Hoekzema 2002, Steele 2002, Santé Canada 1998).

1.6.5 Prévention de l'herpès néonatal

La conduite à tenir en cas de primo-infection clinique chez la femme enceinte suppose sa reconnaissance (diagnostic et évaluation sérologique) et implique un suivi clinique attentif et des cultures virales hebdomadaires. En cas de primo-infection pendant les derniers mois de la grossesse, le traitement de la mère avec acyclovir est recommandé (Steele 2002, Forsgren 1990).

Au moment de l'accouchement, toutes les femmes avec antécédents d'herpès génital doivent être évaluées et la présence des lésions impose la césarienne, de préférence avant la rupture des membranes (Prober 1995). Les mesures préventives sont possibles seulement chez les femmes avec des lésions visibles en peri-partum (Forsgren 1990). Des manœuvres invasives sont à éviter en cas d'antécédents d'herpès, même en l'absence de lésions (Scott 1995). La pratique des cultures au moment de l'accouchement ne prévient pas l'infection mais peut détecter la possibilité de transmission et permettre la détection précoce des enfants infectés dès les premiers signes d'herpès (Prober 1995). Par contre, les cultures répétées pre-partum se sont avérées inutiles pour la prévention de l'herpès néonatal (Scott 1995, Prober 1995).

Les stratégies de réduction du risque de l'herpès néonatal incluent la réduction du risque d'infection maternelle et la réduction du risque de l'excrétion virale au moment de l'accouchement (Prober 1995, Forsgren 1990).

La prévention de l'acquisition de l'infection au VHS pendant la grossesse est possible par l'identification des femmes susceptibles et à risque (avec un partenaire séropositif) et l'utilisation du condom ou la pratique de l'abstinence (Rudnick et Hoekzema 2002, Prober 1995).

Dépistage de l'infection au VHS chez les femmes enceintes

Le dépistage des anticorps contre le VHS chez les femmes enceintes viserait l'identification des femmes séronégatives afin de prévenir les infections primaires pendant la grossesse, les acquisitions pendant le dernier trimestre étant les plus dangereuses pour le fœtus (Barnabas 2001, Brown 2000, Ashley 1999, Wald 1999). L'identification de partenaires séropositifs chez les femmes séronégatives pourrait alors être utile pour orienter le counseling (Ashley 1999). L'utilité du dépistage des femmes enceintes à risque d'acquérir une infection herpétique pendant la grossesse est ainsi soutenue par plusieurs auteurs (Barnabas 2001, Brown 2000, Goldman 2000, Ashley 1999, Wald 1999).

Selon Barnabas (2001), le dépistage systématique et l'application des mesures de prévention chez les femmes à risque réduiraient l'incidence de l'herpès néonatal de 89%, comparativement à une réduction de 36% en utilisant les lignes directrices actuelles du collège américain des obstétriciens et gynécologues. Le rapport coût/efficacité du dépistage serait de 0,26 \$ par dollar dépensé (Barnabas 2001).

Dans la dernière mise à jour de leurs lignes directrices sur le traitement des ITS, les *Centers for Disease Control and Prevention* d'Atlanta, USA (2002) mentionnent que certains spécialistes estiment qu'il serait pertinent d'identifier les femmes susceptibles d'acquérir une infection au VHS pendant leur grossesse, surtout lorsque le partenaire a des antécédents (sérologiques ou cliniques) d'infection

au VHS. Toutefois, ils n'incluent pas le dépistage sérologique du VHS dans les tests de dépistage recommandés chez les femmes enceintes.

D'autre part, le *US Preventive Taskforce* (1996) considère que le dépistage systématique de l'infection au VHS chez les femmes enceintes n'est pas recommandé à cause de l'absence de données probantes sur l'efficacité d'une telle intervention. De même, selon Handsfield (1998), il n'y a pas de données suffisantes sur l'incidence de l'herpès néonatal pour clarifier l'efficacité d'un tel dépistage en fonction du niveau de risque. Dans les populations à faible risque, le coût du dépistage est trop élevé et l'option la plus logique serait la surveillance périodique de la prévalence de l'herpès génital (Mindel 2000).

Selon une étude réalisée à Montréal portant sur les stratégies optimales de prévention de l'herpès néonatal, les stratégies qui impliquaient la sérologie pour identifier les femmes enceintes séropositives et le suivi de ces femmes, obtenaient une réduction modeste du nombre de cas d'herpès néonatal, parallèlement à une forte augmentation du nombre de césariennes. Le dépistage des femmes susceptibles, séronégatives, et la détection des antigènes VHS génitaux au moment de l'accouchement obtenaient une réduction moindre du nombre de cas d'herpès néonatal, mais avec beaucoup moins de césariennes (Libman 1991). La conclusion des auteurs était que la stratégie la plus raisonnable était l'examen clinique au moment de l'accouchement.

Traitement des épisodes d'herpès génital de la femme enceinte

Le traitement avec acyclovir pendant les dernières semaines de grossesse chez les femmes enceintes avec des récurrences herpétiques semble efficace dans la prévention de l'herpès néonatal et est bien toléré par les mères et les nouveau-nés (Haddad 1993). Administré chez les femmes enceintes, le traitement suppressif a diminué le risque de récurrence au cours de la grossesse de 88% à 100% et a diminué le nombre de césariennes faites à cause de l'herpès (Leflore 2000) sans avoir d'effets toxiques chez le nouveau-né ou chez la mère (Brocklehurst 1998).

Selon le modèle mathématique de Randolph (1996), chez les femmes enceintes avec des antécédents d'herpès génital, la prophylaxie à acyclovir préviendrait plus de cas, à des coûts moindres, que la stratégie actuellement préconisée (1996) de césarienne pour tout épisode de récurrence au moment de l'accouchement. Les considérations supplémentaires incluent le risque de l'administration de l'acyclovir pour le nouveau-né et les préférences de la patiente (réduction de la morbidité psychologique associée). L'impact de l'acyclovir sur la transmission verticale de l'herpès est limité par l'incidence de la transmission par des mères avec une primo-infection non diagnostiquée, pendant la grossesse (Randolph 1996).

La primo-infection (génitale ou oro-labiale) de la mère, survenue pendant le premier mois post-partum, devrait être toujours traitée avec acyclovir (Forsgren 1990).

Traitement suppressif chez la mère

Le traitement suppressif chez la mère peut prévenir les récurrences mais l'excrétion virale asymptomatique demeure possible (Forsgren 1990).

L'acyclovir serait utile dans les dernières semaines de grossesse chez les femmes qui ont acquis une primo-infection durant la grossesse ou chez celles qui ont des antécédents herpétiques. Le traitement suppressif est plus sécuritaire et moins coûteux que la césarienne (Scott 1995).

Selon Forsgren (1990), chez les femmes avec herpès génital récurrent, le traitement avec acyclovir est justifié seulement si les récurrences sont très fréquentes.

Le traitement antiviral réduit le risque d'excrétion virale mais la majorité des femmes à risque de récurrences ne sont pas identifiées à cause de l'absence d'antécédents cliniques (Prober 1995). Le traitement antiviral est utile chez les femmes avec une histoire de récurrences fréquentes et chez celles qui présentent des lésions à la fin de la grossesse (Rudnick et Hoekzema 2002).

Selon une récente étude randomisée, l'acyclovir administré à titre suppressif à la fin de la grossesse réduirait de façon significative l'excrétion virale, donc le risque de transmission (Scott⁴ 2002).

Traitement suppressif chez le partenaire

Le traitement suppressif chez le partenaire qui a des antécédents d'infection au VHS-2 est recommandé par les promoteurs du dépistage systématique des mères séronégatives (Brown 2000, Prober 1995). Chez les femmes enceintes séronégatives avec partenaire infecté et excréteur du virus, le traitement suppressif chez le partenaire pourrait contribuer à diminuer l'anxiété chez la femme enceinte réceptive (Strand 1999).

Abstinence

D'autres auteurs considèrent l'abstinence comme l'option de choix pour les femmes enceintes séronégatives avec partenaire séropositif (Wald 1999, Brown 2000, Prober 1995).

Césarienne

Afin de prévenir l'herpès néonatal, la césarienne est recommandée chez toutes les femmes avec symptômes de prodrome ou présence de lésions herpétiques génitales au moment de l'accouchement (Rudnick et Hoekzema 2002, Steele 2002, Bernstein 2000, Prober 1995, Scott 1995). Cette mesure a une efficacité partielle chez les femmes avec une primo-infection pendant le dernier trimestre de grossesse (Wald 1999, Scott 1995) mais peu de bénéfices chez les femmes avec récurrences. Dans la mesure où on exclut la primo-infection, les césariennes ne seraient pas absolument nécessaires, mais les procédures invasives (électrodes au cuir chevelu du nouveau-né) sont à éviter et les tests virologiques sont essentiels pour permettre l'observation et le traitement rapide en cas de transmission (Forsgren 1990).

Il faut aussi tenir compte que le risque maternel et le coût associé à la césarienne sont très élevés (Scott 1995). En effet 70% à 80% des césariennes pourraient être inutiles et 33% des infections herpétiques sont acquises par des enfants nés par césarienne (Scott 1995). La pratique des césariennes chez les femmes enceintes avec présence de lésions herpétiques actives au moment de l'accouchement

⁴ Étude publiée après la consultation des experts

permet d'éviter un cas d'herpès néonatal pour 1 580 césariennes, à un coût de 2,5 millions de dollars par année (Scott 1996) et quatre mères peuvent mourir pour sept enfants sauvés (Scott 1995).

Selon la nouvelle étude de Brown⁵ (2003), la césarienne, effectuée en présence des lésions génitales herpétiques, réduirait le risque d'herpès néonatal d'environ 86%.

Dépistage chez le nouveau-né

Une autre approche de prévention de l'herpès néonatal est le dépistage chez les nouveau-nés à haut risque (Steben 1996) avec des cultures virales. La positivité des cultures nécessite le traitement antiviral précoce avec acyclovir (Prober 1995).

Selon Forsgren (1990), les nouveau-nés exposés à un épisode primaire pendant le dernier trimestre de grossesse doivent recevoir de l'immuno-prophylaxie combinée (globulines hyper-immune au HSV-1 et HSV-2), au besoin, avec acyclovir prophylactique. L'exposition à une récurrence ne nécessite pas de traitement prophylactique, mais des cultures virales répétées sont recommandées (Forsgren 1990). En cas de positivité, le traitement est justifié même en l'absence de symptômes (Forsgren 1990). Le suivi des enfants exposés se prolonge pendant un mois et celui des enfants infectés devrait se faire au moins jusqu'à l'âge scolaire (Forsgren 1990).

L'exposition du nouveau-né au virus justifie les cultures immédiates et le traitement prophylactique si elles sont positives (Rudnick et Hoekzema 2002, Prober 1995).

1.7 INFECTION AU VHS ET INFECTION AU VIH

Les infections au VHS sont la cause majeure des maladies ulcéraives génitales et l'herpès génital est l'ITS la plus fréquente parmi les personnes infectées par le VIH (Severson et Tying 1999). La majorité des personnes infectées par le VHS-2 ont des réactivations intermittentes du virus sur les surfaces muqueuses et ces réactivations modifient l'histoire naturelle de l'infection au VIH (Severson et Tying 1999).

1.7.1 Épidémiologie du VHS en fonction de l'infection au VIH

La prévalence de l'infection au VHS-2 chez les personnes infectées par le VIH est de 33% à 91%, et varie en fonction de la population étudiée et est significativement plus élevée que chez les personnes non infectées par le VIH (Suligoï 2001, van Benthem 2001, Chen 2000, Kéou 2000). Au cours d'une étude, la prévalence de l'infection VHS a augmenté de 58% à 64% et à 78% et celle de l'infection VIH de 36% à 44% et à 54% (Kharsany 2001).

Selon l'étude de Kharsany (2001), réalisée chez des patients d'une clinique ITS en 1995, la prévalence de l'infection au VHS chez les personnes infectées par le VIH était significativement plus élevée que chez les personnes non infectées par le VIH, association qui n'a pas pu être mise en évidence en 1998 et en 2000.

⁵ Étude publiée après la consultation des experts

Les facteurs de risque associés sont l'âge (Suligoï 2001), le comportement sexuel (Suligoï 2001, van Benthem 2001) et le nombre d'années d'activité sexuelle (van Benthem 2001).

La proportion des infections au VHS-2 symptomatiques est de 25% à 36% chez les personnes infectées par le VIH, plus élevée que chez les personnes non infectées par le VIH (Van Benthem 2001, Chen 2000).

La fréquence des récurrences d'herpès est inversement associée au nombre de CD4 (Van Benthem 2001, Schacker 1998, Augenbraun 1995) et à la séropositivité concomitante du VHS-1 et du VHS-2 (Schacker 1998), mais pas à la charge virale du VIH (Van Benthem 2001).

Dans une population de femmes infectées par le VIH, les facteurs associés à la présence de l'excrétion virale étaient l'utilisation des contraceptifs hormonaux, la grossesse, la présence d'ulcérations génitales et la carence de vitamine A (Mostad 2000).

1.7.2 Évolution de la co-infection VIH-VHS-2

L'interaction entre le VIH et le VHS-2 semble bidirectionnelle : d'une part l'infection au VHS-2 influence l'évolution et la transmission de l'infection au VIH, de l'autre part l'infection VIH altère l'histoire naturelle de l'herpès génital.

La séropositivité au HSV-2 augmente la susceptibilité face à l'infection au VIH et pourrait augmenter l'inféctiosité du VIH (Rottingen 2001) et le risque de transmission de jusqu'à trois à cinq fois (Severson et Tyring 1999). Le mécanisme incriminé est la stimulation de la réplication du VIH par l'infection au VHS (Severson et Tyring 1999). L'augmentation importante d'excrétion du VIH causée par les lésions herpétiques pourrait expliquer les épisodes intermittents de possibilité de transmission de l'infection au VIH dans les couples monogames (Severson et Tyring 1999, Schacker 1998).

La charge virale du VIH peut augmenter de 3,4 fois pendant un épisode d'infection au VHS (Severson et Tyring 1999). Dans un groupe d'hommes infectés par le VIH et le VHS-2, la charge virale de VIH pendant les épisodes d'herpès était significativement plus élevée qu'avant et après l'épisode d'herpès, particulièrement chez les patients sans traitement antirétroviral (Mole 1997).

Dans un groupe de patients avec histoire d'ITS, la prévalence générale du VIH était de 30,1%. Elle était plus élevée chez les hommes avec ulcères génitaux (39,4%) par rapport à ceux avec urétrite (21,4%) (Chen 2000). L'étiologie des ulcères génitaux était le plus souvent le VHS-2 (35,9% de tous les patients) (Chen 2000).

Le mécanisme par lequel l'infection au VHS influence le cours de l'infection VIH est représenté par la stimulation de la sécrétion de quantités importantes de cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) au niveau des macrophages, ce qui active la transcription et la réplication du VIH (Moriuchi 2000). Ainsi, le VHS peut accélérer la progression de l'infection au VIH indépendamment de la présence d'une infection productive au VHS, les virions inactivés pouvant eux aussi déclencher le mécanisme décrit (Moriuchi 2000).

En général, le traitement des ITS réduit la transmission du VIH d'environ 40% (Severson et Tyring 1999). Plus spécifiquement, le traitement suppressif des infections au VHS diminue indirectement la charge virale du VIH et l'excrétion locale de VIH (Htun 2001, Severson et Tyring 1999, Schacker 1998). En effet, le traitement avec acyclovir augmenterait significativement la survie des patients infectés par le VIH (Severson et Tyring 1999). Selon Htun (2001), étant donné la fréquence de l'infection au VHS-2, le traitement anti-herpétique devrait être inclus dans le traitement des personnes infectées par le VIH.

L'immunosuppression causée par le VIH altère l'histoire naturelle de l'infection au VHS (Severson et Tyring 1999). L'infection au VIH augmente la susceptibilité face à l'infection au VHS-2 et augmente l'excrétion virale du VHS-2, traduite en un risque accru de transmission du VHS-2 (Rottingen 2001). Les lésions herpétiques peuvent être multiples, nécrotiques, plus étendues et persistantes, même chroniques. La prévalence de l'excrétion de l'ADN VHS-2 est de deux à quatre fois plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que chez celles qui ne sont pas infectées par le VIH (Chen 2000, Mbopi-Kéou 2000, Severson et Tyring 1999, Schacker 1998, Augenbraun 1995) et les récurrences d'herpès sont plus fréquentes en présence de l'infection au VIH (Chen 2000).

La résistance à l'acyclovir est plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH, probablement à cause de la réplication plus intensive du VHS et la probabilité accrue de mutations dans les conditions de l'immunité diminuée (Severson et Tyring 1999). Les antiviraux qui ne sont pas dépendants de la thymidine-kinase (foscarnet, cidofovir) sont efficaces pour le traitement des patients avec résistance à l'acyclovir (Severson et Tyring 1999).

À cause de la dynamique non-linéaire de l'interaction entre les deux virus, même de faibles effets d'interaction peuvent avoir des conséquences importantes (Rottingen 2001).

La force de l'association

Dans une étude cas-témoins, la fraction de séroconversions au VIH attribuable à l'infection au VHS-2 était de 74% chez les hommes et de 22% chez les femmes (del Mar Pujades Rodriguez 2002). Les différences pourraient être causées par l'acquisition plus précoce de l'infection au VHS-2 chez les femmes ou par les particularités de transmission de l'infection VIH chez les deux sexes (del Mar Pujades Rodriguez 2002).

Wald et Link (2002) ainsi que Dickerson (1998) ont analysé la littérature pour mettre en évidence la force de l'association entre l'infection au VIH et l'infection au VHS. Selon la méta-analyse de la littérature de Wald et Link (2002) de l'effet de l'infection au VHS-2 sur l'acquisition de l'infection au VIH, le risque relatif estimé par les études longitudinales et cas-témoins imbriquées (*nested case-control studies*) était de 2,1 et le rapport de cotes estimé pour les études cas-témoins et transversales était de 3,9. L'infection antérieure au VIH était un facteur de risque pour l'acquisition du VHS-2 dans les deux études qui ont examiné cet aspect (RR de 4,7 et 3,7) (Wald et Link 2002).

Dans l'étude de Dickerson (1998), les rapports de risque (rapports de cotes et risques relatifs) variaient entre 1,0 et 6,0 pour les études prospectives et entre 1,0 et 8,5 pour les études cas-témoins. Les associations positives étaient plus fréquentes dans les études impliquant la transmission aux hommes (Dickerson 1996).

Dans la méta-analyse de Wald et Link (2002), la fraction d'infection au VIH attribuable à l'infection au VHS-2 était de 52% selon les études longitudinales et cas-témoins imbriquées (les seules qui documentaient la séquence temporelle des infections). Avec une séroprévalence du VHS-2 de 22%, comme aux États-Unis, 19% des cas d'infection au VIH transmis par voie sexuelle seraient attribuables à l'infection au VHS-2 (Wald et Link 2002). Dans les populations avec une prévalence du VHS-2 plus élevée, la proportion d'infections au VIH attribuable au VHS-2 augmente; par exemple chez les Africains américains qui ont une prévalence du VHS-2 de 50%, la fraction d'infection au VIH attribuable au VHS-2 est de 35% (Wald et Link 2002).

En conclusion, il existe des preuves suffisantes sur l'augmentation du risque de transmission du VIH en présence d'ulcères herpétiques (Severson et Tyring 1999).

1.7.3 Prévention de l'infection au VHS chez les personnes infectées par le VIH

L'infection au VHS-2 semble un facteur majeur de transmission de l'infection au VIH. Dans ces conditions, les programmes de prévention de la transmission du VIH devraient inclure des efforts dirigés vers l'infection au VHS-2 (Mole 1997). Le contrôle de l'infection au VHS-2 semble un élément important dans la stratégie de prévention de l'infection au VIH, mais les mesures à mettre en place ne sont pas bien identifiées (Wald et Link 2002, Mbopi-Kéou 2000). La stratégie optimale serait le développement d'un vaccin efficace (Wald et Link 2002). Une autre option est le traitement suppressif, qui semble augmenter la survie des personnes infectées par le VIH et infectées par le VHS (Severson et Tyring 1999).

Le dépistage de l'infection au VHS-2 chez les personnes vivant avec le VIH est recommandé par certains auteurs mais il n'y a pas d'étude en ce sens (Cusini 2001, Ashley 1999).

Chez les patients co-infectés avec le VIH et le VHS-2, le traitement suppressif avec acyclovir est une option qui pourrait diminuer la transmission de l'infection au VIH, particulièrement si administré chez les personnes à haut risque, telles que les travailleuses du sexe (Mbopi-Kéou 2000).

Toutefois, le développement d'un vaccin est la seule solution efficace pour le contrôle de l'infection au VHS-2 chez les personnes vivant avec le VIH (Mbopi-Kéou 2000).

1.8 SOMMAIRE DE LA RECENSION DES ÉCRITS

Notre analyse de la recension des écrits nous a permis d'identifier des faits saillants qui constituent le sommaire présenté ici.

Épidémiologie

- La principale cause de l'herpès génital est le VHS-2. Néanmoins, plusieurs pays, dont le Canada, connaissent actuellement une augmentation importante de la proportion des infections génitales au VHS-1.
- La séroprévalence de l'infection au VHS-2 est très variable dans les diverses populations. Aux États-Unis, la prévalence dans la population générale est de 21%, tandis qu'en Ontario, dans une population à faible risque, la prévalence était de 11% chez les personnes de 25 à 29 ans et de 22% chez celles âgées de 40 à 44 ans.
- La prévalence de l'infection au VHS-2 a augmenté pendant les années 1980. Pendant les années 1990, quelques pays avec des programmes structurés de prévention des ITS (notamment de l'infection au VIH) ont rapporté une baisse de la prévalence de l'infection au VHS-2.
- Il y a peu d'études de prévalence au Canada, et aucune au Québec. Les études existantes démontrent des prévalences similaires à celles des États-Unis.
- Les principaux facteurs associés à l'herpès génital sont le sexe féminin, la race noire et le comportement sexuel. De plus, la séroprévalence de l'infection augmente avec l'âge.
- La présence de l'infection au VHS-1 ne protège pas de l'infection au VHS-2 mais augmente la probabilité d'une infection asymptomatique ou moins sévère.
- La transmission de l'infection génitale au VHS-2 est essentiellement sexuelle. Le taux de transmission dans les couples discordants est d'au moins 12% à 14% par année.
- L'excrétion virale asymptomatique est le principal facteur responsable de la propagation de l'infection.
- La transmission verticale de l'infection au VHS (VHS-1 ou VHS-2) est possible, mais relativement rare.

Aspects cliniques

- La caractéristique principale de l'infection au VHS est la capacité du virus d'établir une infection persistante au niveau des ganglions sensitifs du système nerveux central.
- La majorité des personnes avec anticorps contre le VHS-2 ne sont pas conscientes de leur infection. Seulement 20% ont un herpès génital avec symptômes classiques, les autres sont soit asymptomatiques (20%), soit avec des symptômes non reconnus (60%).

- L'herpès génital peut se présenter sous la forme d'une primo-infection, un premier épisode non-primaire ou une infection récurrente.
- Les récurrences sont plus fréquentes en cas d'infection au VHS-2. Suite à une infection au VHS-1 les récurrences sont rares.
- Le traitement des primo-infections n'influence pas la fréquence des récurrences.
- L'excrétion asymptomatique est présente chez 50% à 70% des personnes infectées, pendant environ 1% à 7% des jours. Environ 80% des personnes avec excrétion asymptomatique n'ont jamais eu de symptômes diagnostiqués comme herpès génital.

Aspects psychosociaux

- L'herpès génital s'accompagne souvent d'une importante morbidité psychologique, avec un fort impact sur la vie sociale et sexuelle de la personne infectée.
- Le rôle du stress comme facteur déclencheur d'une récurrence d'herpès génital est controversé.
- Souvent les professionnels de la santé ne réussissent pas à répondre aux besoins des patients avec herpès génital.

Diagnostic et dépistage

- La confirmation en laboratoire est nécessaire pour la prise en charge de tout nouveau cas. Le test le plus recommandé à cette fin est la culture. Le typage du VHS est recommandé par certains auteurs, afin d'orienter le counseling. D'autres auteurs considèrent le typage important seulement pour des aspects épidémiologiques et légaux.

Détection du VHS

- La culture virale est la méthode de diagnostic la plus utilisée. Sa sensibilité est variable, la spécificité est de 100%. La méthode est coûteuse et laborieuse, mais démontre la présence du virus viable.
- Le PCR est une méthode très sensible, spécifique, rapide, mais qui peut aussi détecter le virus non-viable. De plus, la méthode est susceptible aux erreurs de contamination.
- Les autres méthodes de détection de la présence du virus sont la cytologie, la détection des antigènes, et l'hybridation ADN.
- Le virus n'est pas détectable en tout temps, il est excrété seulement pendant les périodes de réactivation.

- La sérologie spécifique est la méthode de choix pour les études de prévalence et pour le dépistage des porteurs asymptomatiques. Elle est sensible et spécifique mais ne dépiste pas les infections récentes. De plus, une sérologie positive pour le VHS-1 ne distingue pas entre une infection oro-labiale antérieure et une infection génitale.

Traitement

- Les traitements actuels pour l'herpès ne peuvent guérir l'infection, mais diminuent la sévérité et la durée des symptômes.
- L'acyclovir et ses dérivés sont des options efficaces et sécuritaires de traitement de l'herpès génital (premiers épisodes ou récurrences).
- Le traitement suppressif est efficace dans la prévention des récurrences. Toutefois, il n'élimine pas la possibilité d'excrétion asymptomatique.
- L'effet des traitements antiviraux sur la transmission de l'infection est peu connu mais il semble qu'ils puissent diminuer l'excrétion virale. D'ailleurs, selon une nouvelle étude, le traitement suppressif (le valaciclovir) semble diminuer en quelque mesure la transmission de l'infection, au moins dans les conditions contrôlées de la recherche.

Prévention

- La population générale a peu de connaissances sur l'infection génitale au VHS.
- La perception du risque d'infection au VHS est assez réduite.
- Les professionnels de la santé ont une formation parfois insuffisante pour le traitement et le counseling des patients avec une infection génitale au VHS.
- L'utilisation du condom semble avoir un certain effet protecteur contre la transmission de l'herpès génital.
- Pendant les périodes symptomatiques, l'abstinence est le seul moyen efficace de prévention.
- Il y a peu d'études sur l'efficacité des interventions de changement de comportements.
- La pertinence du dépistage des porteurs asymptomatiques est controversée :

Certains auteurs considèrent qu'une telle stratégie permettrait une réduction de la propagation par l'adoption de comportements plus sécuritaires par les personnes ainsi détectées, par l'identification des épisodes de récurrences et par la possibilité d'offrir un traitement antiviral pouvant éventuellement diminuer le risque de transmission.

Par contre, d'autres considèrent que les avantages éventuels sont insuffisamment documentés, qu'il n'existe pas de traitement efficace pour éradiquer l'infection, que la morbidité psychologique pourrait être très importante, surtout dans le contexte de la pénurie de ressources pour le suivi des personnes ainsi détectées, et qu'il est loin d'être établi que les avantages potentiels sont supérieurs aux coûts certains d'une telle stratégie.

- Les stratégies optimales de dépistage ne sont pas clairement définies et les groupes cibles ne sont pas encore identifiés.
- Le traitement suppressif est efficace dans la prévention des récurrences. Toutefois, il n'élimine pas la possibilité d'excrétion asymptomatique.
- Plusieurs vaccins sont à l'étude, dont un vaccin sous-unitaire contre le VHS-2 qui semble avoir une certaine efficacité à prévenir l'infection chez les femmes qui n'ont pas d'antécédents sérologiques d'infection au VHS.

L'herpès néonatal

- La transmission verticale de l'infection au VHS est rare mais ses conséquences peuvent être sévères.
- Même avec les traitements actuellement disponibles, la létalité est élevée et les séquelles sont fréquentes.
- Le risque majeur pour l'apparition de l'herpès néonatal est la primo-infection de la mère pendant le dernier trimestre de grossesse. Néanmoins, plus de la moitié des infections du nouveau-né surviennent en l'absence de lésions chez la mère.
- L'incidence de l'herpès néonatal est de un cas sur 2 500 à 50 000 naissances (un cas sur 20 000 naissances au Canada). Au Canada, en 2001, au moins la moitié des cas d'herpès néonatal étaient causés par le VHS-1.
- Un aspect important est la reconnaissance rapide de l'infection néonatale au VHS, particulièrement en absence de vésicules.
- Les méthodes traditionnelles de prévention de l'herpès néonatal sont :
 - L'examen clinique au moment de l'accouchement, avec césarienne en présence des lésions. Une alternative à la césarienne serait, selon certains auteurs, le traitement antiviral chez le nouveau-né à risque. Cette stratégie ne prévient pas la transmission due à l'excrétion asymptomatique.
 - La non-utilisation de manœuvres invasives en cas d'antécédents d'herpès génital. Cette stratégie est utile seulement lors d'un herpès génital connu, or environ 80% des cas d'infection génitale au VHS ne sont pas diagnostiqués.

- D'autres méthodes proposées sont :
 - Les cultures virales pre-partum (avérées inutiles, à cause du manque de valeur prédictive pour l'excrétion virale au moment de l'accouchement).
 - Les cultures virales intra-partum, pour identifier les nouveau-nés à risque. Cette stratégie pourrait, selon ses promoteurs, s'appliquer aux femmes avec une histoire d'infection au VHS génitale ou à toutes les femmes.
 - Le traitement suppressif pendant les dernières semaines de grossesse (dès la 36^e semaine).
- Pour ce qui est du dépistage de l'infection au VHS chez la femme enceinte :

Certains auteurs recommandent l'utilisation du dépistage sérologique du VHS chez la femme enceinte soit pour identifier les femmes réceptives (absence d'anticorps contre le VHS) dont le partenaire a des antécédents d'infection au VHS (clinique ou sérologique) ou pour identifier les femmes enceintes avec des antécédents sérologiques de VHS-2, susceptibles d'avoir une récurrence au cours de la grossesse. Les premières pourraient être informées des mesures pour diminuer le risque de transmission et avoir un dépistage sérié pour détecter une primo-infection de façon précoce, et les deuxièmes pourraient être suivies de près pour détecter la présence d'une récurrence.

Par contre, pour d'autres auteurs, les avantages d'une telle stratégie sont insuffisamment documentés, les modalités d'application ne sont pas déterminées et le rapport coût/bénéfice risque de ne pas être acceptable.

- La prévention secondaire de l'herpès néonatal est réalisée par le dépistage chez le nouveau-né, par examen clinique ou par cultures virales.

L'herpès génital chez les personnes vivant avec le VIH

- L'infection au VIH est associée à une prévalence élevée de l'infection au VHS-2.
- Chez les personnes vivant avec le VIH, les lésions herpétiques sont plus sévères, l'excrétion virale et les récurrences symptomatiques sont plus fréquentes que chez les personnes non infectées par le VIH.
- La transmission de l'infection au VIH est favorisée par la présence des lésions herpétiques.
- La résistance à l'acyclovir, rare chez le patient immunocompétent, est relativement fréquente chez les personnes infectées par le VIH.

CHAPITRE 2 : CONSULTATION DES EXPERTS

L'analyse de la recension des écrits a permis d'identifier des éléments de réponse à des questions d'intérêt de santé publique. Notre analyse a été soumise à un groupe d'experts pour validation et commentaires. À partir des faits saillants que nous avons dégagés de la recension des écrits, un questionnaire destiné à des experts du Québec a ainsi été développé.

Le questionnaire comprenait 12 questions à propos de notre analyse de la recension des écrits, et une 13^e question demandait aux experts d'identifier, au besoin, des éléments de discussion qui auraient été omis ou de nouvelles suggestions pour compléter notre analyse.

La méthode Delphi de développement du consensus a été retenue comme modalité de consultation des experts. Toutefois, seulement cinq des 13 experts sollicités ont participé à la consultation (trois microbiologistes, un expert de santé publique et un omnipraticien). Une personne a refusé de participer parce qu'elle était non disponible, deux ont donné leur accord pour participer mais n'ont pas retourné leur questionnaire complété, malgré plusieurs relances, tandis que cinq autres experts n'ont donné aucune réponse à notre sollicitation.

Compte tenu du nombre très limité d'experts, il était moins pertinent de poursuivre après le premier tour de questions, malgré la présence de quelques divergences d'opinions.

Les niveaux de consensus ont été catégorisés de la façon suivante :

- Unanimité : tous les experts ont eu la même opinion sur le sujet
- Consensus : 4 experts sur 5 étaient d'accord
- Pas de consensus : moins de 4 experts sur 5 étaient d'accord

Les résultats de la consultation des experts sont présentés en fonction des thèmes principaux étudiés soit l'épidémiologie, le diagnostic et traitement, la prévention, l'herpès néonatal. Pour chaque thème, les questions et éléments d'analyse de la recension des écrits soumis à la consultation sont présentés et sont suivis des résultats de la compilation des réponses des experts.

Les pistes d'interventions retenues à la suite de la consultation sont présentées à la fin de ce chapitre.

2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE

Question n° 1

La surveillance de l'infection au VHS serait-elle utile et faisable? Si oui, quelle approche serait la plus pertinente?

Question n° 2

Serait-il utile d'entreprendre des études épidémiologiques sur l'infection génitale au VHS? Si oui, lesquelles?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

La surveillance systématique de l'infection génitale au VHS est peu pertinente et d'utilité faible/moyenne. Ainsi l'inclusion de l'herpès génital dans le groupe des maladies à déclaration obligatoire n'est pas pertinente.

L'approche la plus réaliste pour la surveillance de l'infection génitale au VHS serait la réalisation d'études de prévalence et la mise sur pied de projets sentinelle. Une étude de prévalence dans la population générale serait moyennement utile du point de vue de la santé publique. Une étude sur la prévalence du VHS-1 dans les lésions herpétiques génitales serait d'utilité moyenne. Des études de prévalence chez certains groupes ciblés comme les femmes enceintes, les personnes vivant avec le VIH et les HARSAH seraient utiles.

La surveillance de l'herpès néonatal par le biais du système des maladies à déclaration obligatoire est inefficace. Des études périodiques comme celle qui est actuellement cours au Canada semblent donner des résultats plus probants.

Résultats de la consultation

Les experts sont tous d'accord à l'effet que la surveillance de l'herpès génital ne serait ni très utile, ni faisable, à cause de la proportion importante de cas non détectés et à cause de la difficulté de distinguer un épisode primaire et une récurrence. De même, les experts s'entendent sur la non pertinence de l'inclusion de l'herpès génital dans les Maladies à déclaration obligatoire (MADO).

Si néanmoins une certaine surveillance de l'herpès génital était souhaitable, l'approche la plus pertinente serait la réalisation d'études de prévalence et la mise sur pied de projets sentinelle. La population cible et la périodicité de ce type de projets reste à déterminer. Il y a consensus des experts (4/5) à l'effet que la réalisation d'études épidémiologiques sur l'infection génitale au VHS dans la population générale est d'utilité faible ou moyenne. L'utilité d'études d'incidence du VHS chez les jeunes a été soulevée par deux experts. Quant aux études de prévalence chez des groupes de population ciblés, il y a consensus sur l'utilité de telles études chez les femmes enceintes, mais un consensus n'a pas été établi au sujet de l'utilité des études de prévalence chez les personnes vivant avec le VIH et chez les HARSAH. Les opposants à la priorité à accorder à de telles études considèrent qu'elles sont inutiles à cause de résultats prévisibles.

Les experts sont tous d'accord avec l'importance de la surveillance de l'herpès néonatal. L'incidence de l'herpès néonatal devrait être mieux connue afin d'orienter les autorités de santé publique dans la prise de décisions quant à la prévention de cette grave infection. Cette information est difficile à obtenir à partir du système des maladies à déclaration obligatoire. Des études périodiques comme celle qui est actuellement en cours au Canada semblent donner des résultats plus probants.

Un consensus n'a pas été établi en ce qui concerne la pertinence de réaliser des études sur la prévalence du VHS-1 dans les lésions herpétiques génitales. Ceux qui soutiennent la pertinence de telles études considèrent que la connaissance de ces données serait utile afin de prévenir l'herpès néonatal.

2.2 DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Question n° 3

Quels seraient les tests recommandés lors de la prise en charge des patients avec un diagnostic clinique d'herpès génital?

Question n° 4

Quelle serait l'utilité de la sérologie spécifique?

Question n° 5

Quel pourrait être l'impact du traitement suppressif sur l'incidence de l'infection au VHS?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

La culture virale serait utile pour préciser le diagnostic d'herpès génital. Le typage du virus serait d'utilité moyenne. La sérologie pourrait aider à confirmer le diagnostic lorsque la culture virale est négative, spécifier le type d'infection (primaire, premier épisode non-primaire, récurrence) et préciser le statut des partenaires. La sérologie spécifique serait la plus pertinente pour préciser le diagnostic en cas d'échec de la culture.

La sérologie spécifique serait surtout utile en recherche (ex. : études de prévalence), pour la planification d'éventuels programmes de vaccination. Dans certains cas, la sérologie permettrait d'améliorer le counseling des personnes infectées. Les données quant à l'effet du traitement suppressif sur l'excrétion virale asymptomatique et sur la transmission sont insuffisantes. Des études sur l'effet du traitement suppressif sur la transmission seraient particulièrement utiles.

Résultats de la consultation

Pour le diagnostic clinique d'herpès génital, un consensus a été établi pour recommander l'utilisation de la culture virale avec typage du virus. Le typage du virus est considéré important et peu coûteux par la majorité des experts. Un des experts soutient la supériorité du PCR pour le dépistage du virus, plus sensible et possiblement moins cher que la culture.

Les opinions sont partagées en ce qui concerne le rôle de la sérologie pour le diagnostic de l'infection génitale au VHS. Deux experts estiment que la sérologie n'a pas sa place dans le diagnostic, trois sont d'accord avec le principe de l'énoncé (confirmer le diagnostic en cas de culture négative) mais y apportent des nuances, soit que le test est actuellement trop coûteux par rapport aux avantages escomptés, soit qu'il faudrait que ce soit une sérologie spécifique réalisée dans le but de préciser le diagnostic après deux cultures virales négatives en présence d'histoire clinique suggestive. Le fait que

la séroprévalence du VHS-1 soit élevée dans la population (souvent relié à l'herpès orolabial) et que la proportion d'herpès type 1 dans les lésions génitales soit possiblement relativement élevée au Canada diminuerait l'apport de la sérologie dans le diagnostic de lésions génitales.

Pour un des experts, la sérologie spécifique est considérée utile pour le counseling des partenaires, pour le diagnostic et le counseling des personnes vivant avec le VIH et pour le counseling de la femme enceinte.

Un consensus a été obtenu sur l'utilité de la sérologie spécifique dans un contexte de recherche, et pour appuyer le counseling. Plus spécifiquement, son utilité pour le counseling des couples discordants, surtout si la femme est enceinte, a été mentionnée par un des experts.

Un consensus a été atteint sur l'insuffisance des données sur l'effet du traitement sur la transmission.⁶

Un consensus n'a pas été établi sur l'utilité et la faisabilité d'une étude sur l'effet du traitement suppressif sur la transmission. Le potentiel énorme de biais dans la réalisation de telles études a été soulevé.

2.3 PRÉVENTION

2.3.1 Éducation, sensibilisation et formation

Question n° 6

Quelle serait la pertinence de la réalisation d'activités de sensibilisation / information sur l'infection au VHS? Quels seraient les groupes à cibler?

Question n° 7

Quelles seraient les besoins de formation des professionnels de la santé?

Éléments de l'analyse de la recension des écrits

L'éducation et la sensibilisation des personnes vulnérables ou à risque est un élément important de la prévention de l'infection génitale au VHS. Les personnes infectées par le VHS sont aussi à cibler par des activités d'éducation, d'information et de sensibilisation. Les objectifs suivants pourraient être poursuivis : reconnaissance précoce des symptômes et signes, perception du risque, connaissances sur l'infection (histoire naturelle), options de traitement, mesures préventives.

⁶ Néanmoins, une telle étude a été publiée après la tenue de la consultation. Selon cette étude (Corey L, Tying S, Beutner K, et al. « Once daily valaciclovir reduces transmission of genital herpes », *Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; Septembre, 2002, San Diego, California, Résumé n° LB-3), le traitement suppressif avec valaciclovir offre une certaine protection contre la transmission. Il faut cependant préciser que cette étude portait sur un nombre relativement restreint d'effectifs et les mesures prises pour contrôler les autres facteurs de transmission ne sont pas précisées (fréquence des expositions, utilisation du condom, etc.).

Les professionnels de la santé ont besoin de formation supplémentaire, particulièrement sur le counseling et sur les aspects psychologiques de l'infection au VHS. La formation sur les aspects de diagnostic et de prévention doit aussi être consolidée ou développée.

Résultat de la consultation

Il y a unanimité des opinions quant à l'utilité de programmes d'éducation, d'information et de sensibilisation auprès des personnes infectées par le VHS. On peut aussi dégager un consensus sur la nécessité de l'éducation et de la sensibilisation des personnes vulnérables ou à risque. Néanmoins, la difficulté de choisir les groupes cibles a été soulevée.

Les objectifs à poursuivre par d'éventuels programmes d'information et d'éducation (reconnaissance précoce des symptômes et signes, perception du risque, connaissances sur l'infection, options de traitement, mesures préventives) ont obtenu l'unanimité des opinions des experts. Un des experts a mentionné d'ajouter comme élément l'information sur le diagnostic de l'infection au VHS et sur les indications de dépistage⁷.

La nécessité d'une formation supplémentaire des professionnels de la santé sur les aspects de diagnostic et de prévention, sur le counseling et sur les aspects psychologiques de l'infection au VHS a obtenu l'unanimité des opinions. Une suggestion supplémentaire porte sur la prévention des césariennes inutiles et sur l'inclusion des infirmières, psychologues et sexologues dans les programmes de formation. Toutefois, certaines contraintes ont été soulignées dans la réalisation de telles activités : la difficulté de mobiliser les médecins pour des sessions de formation et la difficulté de promouvoir l'utilisation de tests diagnostics comme la culture virale quand l'accessibilité en est limitée.

Un des experts a suggéré la réalisation d'une étude chez les professionnels accoucheurs sur leurs connaissances et pratiques face au suivi des femmes enceintes avec herpès génital.

2.3.2 Utilisation du condom et modification des comportements sexuels

Question n° 8

Quelle serait l'utilité d'une étude sur l'effet du condom sur la transmission de l'infection?

Question n° 9

En quelle mesure une intensification des activités visant la modification des comportements sexuels pourrait réduire l'infection au VHS?

⁷ Si de telles indications font consensus et sont reconnues dans des lignes directrices officielles.

Éléments d'analyse de la recension des écrits

Une étude sur l'effet du condom sur la transmission de l'infection génitale au VHS serait peu utile. La diffusion plus large des résultats des études démontrant un effet protecteur du condom serait très utile. Les programmes de changement du comportement semblent peu efficaces pour réduire l'acquisition ou la propagation de l'infection au VHS.

Résultats de la consultation

Les experts sont unanimement d'accord avec la faible utilité d'une étude sur l'effet du condom sur la transmission de l'infection. La publication d'une nouvelle étude portant sur ce sujet a été mentionnée. Tous les experts estiment toutefois que la diffusion plus large des résultats des études déjà réalisées démontrant un effet protecteur du condom serait très utile. Il a été suggéré de développer la promotion sur l'utilisation adéquate du condom, d'informer adéquatement la population sur les limites de l'efficacité du condom et sur les risques reliés au sexe oral.

Selon les experts consultés, les programmes de changement du comportement semblent peu efficaces pour réduire l'acquisition ou la propagation de l'infection au VHS.

2.3.3 Dépistage

Question n° 10

Quelle serait l'utilité d'un programme de dépistage des porteurs asymptomatiques de VHS-2? Y aurait-il des groupes à cibler?

Éléments d'analyse de la recension des écrits

Le dépistage dans la population générale serait peu utile, et pourrait même être nuisible. Le dépistage de l'infection au VHS-2 serait toutefois très utile chez les personnes infectées par le VIH et moyennement utile chez les personnes avec comportements sexuels à risque très élevé. Les données sont actuellement insuffisantes pour estimer adéquatement la pertinence, l'utilité et l'impact d'un programme de dépistage.

Résultats de la consultation

Il y a consensus sur la faible utilité du dépistage des porteurs asymptomatiques de VHS-2 dans la population générale et sur les possibles effets négatifs : mobilisation massive de ressources, impacts psychologiques chez les personnes détectées sans ressources suffisantes pour la prise en charge. Un expert a apporté une suggestion portant sur la mise sur pied d'un programme d'identification des lésions génitales au lieu du dépistage.

Un consensus n'a pas été établi sur l'utilité du dépistage sérologique de l'infection au VHS-2 chez les personnes infectées par le VIH et chez les personnes avec comportements sexuels à risque très élevé. Les arguments contre la recommandation sont basés sur la prévalence élevée du VHS-1 dans les infections génitales et sur la possibilité de remplacer le dépistage par l'éducation des patients. En plus, selon un des experts, la majorité des patients infectés par le VIH et qui ont des épisodes d'herpès génital sont déjà au courant sans avoir besoin de dépistage sérologique. Il suggère qu'une étude sur la proportion des personnes infectées par le VIH qui savent s'ils ont des épisodes d'herpès (évaluer l'apport du dépistage sérologique) pourrait être utile avant de procéder à une telle recommandation.

2.4 HERPÈS NÉONATAL

Question n° 11

Dans quelle mesure le dépistage de l'infection génitale au VHS chez les femmes enceintes serait-il utile?

Question n° 12

Quelle serait l'approche à favoriser pour la prévention de l'infection néonatale au VHS?

Éléments d'analyse de la recension des écrits

Les données sont actuellement insuffisantes pour estimer adéquatement la pertinence, l'utilité et l'impact d'un tel programme. L'incidence de l'herpès néonatal et la proportion des femmes réceptives devraient préalablement être mieux documentées.

L'examen au moment de l'accouchement est l'option la plus souvent recommandée, avec césarienne en présence de lésions. Toutefois, certains auteurs estiment que la césarienne en présence d'une infection récurrente est possiblement non nécessaire.

Le traitement suppressif chez les femmes enceintes avec histoire d'herpès récurrent pourrait être envisagé. Les femmes enceintes avec une primo-infection en fin de grossesse devraient recevoir un traitement antiviral.

Chez les femmes enceintes réceptives, l'abstinence est une option considérée par plusieurs auteurs mais semble difficilement applicable. La sérologie répétée pourrait mettre en évidence la séroconversion pendant la grossesse.

Le traitement des nouveau-nés exposés à une primo-infection chez la mère en fin de grossesse est recommandé par plusieurs auteurs. Le dépistage des nouveau-nés à haut risque, suivi de traitement lors de résultat positif demanderait une évaluation mieux documentée.

Résultats de la consultation

Un expert a soulevé la pertinence d'évaluer les avantages et coûts du dépistage sérologique du VHS chez les femmes enceintes dans le cadre de la prévention de l'herpès néo-natal. Toutefois, les experts font consensus sur l'insuffisance des données pour estimer la pertinence, l'utilité et l'impact d'un tel programme de dépistage et sur la nécessité que l'incidence de l'herpès néonatal et la proportion des femmes réceptives et de couples discordants soit mieux documentées.

Les experts sont généralement d'accord avec les principes énoncés dans notre analyse de la recension des écrits. Plusieurs nuances ont toutefois été apportées par l'un ou l'autre des experts :

- L'emphase devrait être mise sur la détection de la primo-infection chez les femmes enceintes, suivie d'une prise en charge appropriée au niveau du mode d'accouchement et du suivi du nouveau-né.
- Malgré l'accord de principe, il faut réaliser qu'il y a peu d'évidence scientifique pour supporter plusieurs des orientations proposées; de plus la réalisation d'études pour certains aspects précis (ex. : traitement suppressif chez la femme enceinte) pourrait difficilement respecter les exigences des comités d'éthique.
- Au niveau des recommandations à offrir aux femmes enceintes réceptives, l'utilisation du condom et l'abstinence de sexe oral a été proposé comme alternative à l'abstinence complète, difficilement applicable.
- Même si plusieurs auteurs recommandent le traitement des nouveau-nés exposés à une primo-infection chez la mère en fin de grossesse, un des experts souligne que cette intervention ne doit pas être automatique.

2.5 PISTES D'ORIENTATION RETENUES

Selon la revue de la littérature et l'opinion des experts, certaines stratégies peuvent être envisagées. Toutefois, la présence de controverses dans la littérature et l'absence de consensus des experts sur certaines questions limitent la possibilité d'identifier clairement les pistes d'orientation à retenir. Pour chacun des secteurs étudiés, nous avons donc tenté de dégager des stratégies ou actions à privilégier mais, pour plusieurs aspects, nous devons nous limiter à présenter les différentes options envisageables.

1. Épidémiologie et surveillance

- Les seules études épidémiologiques dont la pertinence est appuyée par les experts sont celles portant sur la prévalence du VHS chez les femmes enceintes.
- La pertinence de la surveillance de l'incidence de l'herpès néonatal est reconnue.

- Il n'y a pas lieu de mettre en place des programmes de surveillance systématique de l'herpès génital.

2. Diagnostic et traitement

- La culture virale avec typage est la technique à privilégier pour le diagnostic de l'herpès génital.
- Le rôle de la sérologie dans le diagnostic de l'herpès génital est difficile à préciser à l'heure actuelle en l'absence de consensus des experts consultés.
- La sérologie spécifique peut être très utile en recherche (ex. : études de prévalence et d'incidence). Dans certain cas, elle peut permettre de mieux orienter le counseling des personnes infectées ou des personnes réceptives. Elle pourrait aussi être utile pour la planification d'éventuels programmes de vaccination.
- Malgré les résultats de certaines études démontrant que le traitement peut diminuer l'excrétion virale, et même si une récente étude a mis en évidence une possible efficacité du valaciclovir à diminuer le taux d'infection chez les partenaires de personnes traitées, il est actuellement difficile de conclure que le traitement diminue effectivement le risque de transmission. Toutefois, il convient de suivre de près le développement de l'état des connaissances sur cette question.

3. Prévention

Éducation, sensibilisation et formation

- Les personnes infectées ont besoin de recevoir une information juste, complète et adaptée à leurs besoins.
- Les professionnels de la santé ont besoin d'une formation adéquate sur les aspects de diagnostic et de prévention, ainsi que sur le counseling et les impacts psychologiques de l'infection au VHS.

Modification du comportement sexuel et utilisation du condom

- Jusqu'à maintenant, il semble que les interventions de changement du comportement ont été peu efficaces pour réduire l'acquisition ou la propagation de l'infection au VHS.
- Des programmes d'éducation et de sensibilisation auprès des personnes à risque peuvent toutefois avoir un rôle important dans la prévention de l'infection au VHS. Les objectifs à poursuivre par d'éventuels programmes d'information et d'éducation sont la reconnaissance précoce des symptômes et signes, la perception du risque, les connaissances sur l'infection, les options de traitement et les mesures préventives.

- La diffusion plus large des résultats des études déjà réalisées démontrant un effet protecteur du condom serait très utile.
- Il serait utile de développer des interventions de promotion sur l'utilisation adéquate du condom, d'informer adéquatement la population sur les limites de l'efficacité du condom et sur les risques reliés au sexe oral.

4. Dépistage

- Selon l'état actuel des connaissances et selon l'opinion des experts, il n'y a pas suffisamment d'évidences scientifiques qui soutiennent la pertinence d'instaurer un programme de dépistage dans la population générale, ni dans les groupes à risque ou vulnérables. Toutefois, plusieurs auteurs estiment que la détection des porteurs asymptomatiques pourrait contribuer à la prévention et au contrôle de l'herpès génital.
- Devant cette situation de controverses, il sera important de suivre l'état des connaissances et l'évolution de l'opinion des experts pour en arriver à l'obtention d'un consensus.

5. Herpès néonatal

- La conduite à tenir lors de la présence de lésions au moment de l'accouchement doit être mieux définie. Si la césarienne est clairement indiquée en présence de lésions d'une primo-infection, la conduite à tenir en présence d'une infection récurrente est moins claire.
- La détection précoce de la primo-infection chez la femme enceinte est très importante. Les femmes enceintes avec une primo-infection en fin de grossesse devraient recevoir un traitement antiviral.
- Plusieurs avenues de prévention sont considérées comme prometteuses mais elles ne sont pas nécessairement suffisamment appuyées par des évidences scientifiques :
 - Le traitement suppressif chez les femmes enceintes avec histoire d'herpès récurrent.
 - L'identification des femmes réceptives avec partenaires infectés (dépistage sérologique) :
 - > Identifier et promouvoir l'adoption de mesures préventives autre que l'abstinence chez les femmes enceintes réceptives (surtout dans les couples discordants).
 - > Offrir un traitement suppressif du partenaire infecté lorsque la femme enceinte est réceptive.
 - > Détecter précocement la séroconversion chez les femmes réceptives par l'utilisation de la sérologie répétée pendant la grossesse.
 - Identification des femmes avec antécédents cliniques ou sérologiques d'infection au VHS-2 afin de favoriser une détection précoce des récurrences.

- Le traitement prophylactique des nouveau-nés exposés à une primo-infection chez la mère.
- Le dépistage des nouveau-nés à haut risque et le traitement lors d'un résultat positif.
- Compte tenu de la rareté de l'herpès néonatal et des considérations éthiques complexes de la réalisation d'études chez les femmes enceintes, il sera difficile d'obtenir les évidences scientifiques souhaitables. Ici aussi, il sera essentiel de suivre l'état des connaissances et l'évolution de l'opinion des experts pour obtenir un consensus sur les stratégies à privilégier.

2.6 LIMITES DE LA DÉMARCHE

La recension des écrits entreprise se veut la plus exhaustive possible, dans les conditions d'une littérature relativement abondante. Malgré un intérêt accru envers l'herpès génital, la plupart de la littérature de spécialité date des années 1980, particulièrement celle portant sur les aspects d'histoire naturelle. Par contre, on peut constater une effervescence dans le domaine du développement des nouvelles méthodes de détection et des stratégies de prévention (dépistage et développement des vaccins). Ainsi, les données sont encore insuffisantes pour se prononcer sur l'utilité du dépistage ciblé dans les populations à haut risque et chez les femmes enceintes (afin de prévenir l'herpès néonatal). De même, une conclusion claire sur l'efficacité du traitement à réduire la transmission a été impossible à cause de l'insuffisance des données.

Tous ces aspects, ainsi que les changements récents dans l'épidémiologie de l'herpès génital (prévalence du VHS-1 dans les lésions herpétiques génitales), imposent la réactualisation de la recension des écrits avant la prise d'une décision d'intervention dans le domaine de la prévention de l'herpès génital.

La démarche consultative utilisée dans ce projet est limitée par quelques éléments, particulièrement liés à la participation. Seulement cinq des 13 experts sollicités ont accepté de participer, dont trois microbiologistes, un expert de santé publique et un omnipraticien. Malheureusement aucun médecin gynécologue n'a accepté de participer, fait qui limite significativement la validité des résultats de notre démarche.

Finalement, même si un consensus clair n'était pas obtenu pour toutes nos questions, nous avons arrêté le processus de consultation après un premier tour, compte tenu de la participation d'un nombre limité d'experts.

CONCLUSION

La lutte aux infections transmissibles sexuellement est une priorité de santé publique bien reconnue partout dans le monde. Au Québec, des orientations ministérielles (stratégies, priorités nationales, programme national de santé publique) favorisent une action concertée du réseau de la santé publique et de ses partenaires, qu'ils soient du milieu de la santé, de l'éducation, de la sécurité publique et du milieu communautaire.

Ainsi plusieurs activités sont implantées (ou en cours d'implantation) dans toutes les régions du Québec :

- Surveillance des infections transmissibles sexuellement dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire.
- Promotion des comportements sexuels sécuritaires, surtout auprès des personnes à risque élevé.
- Mise sur pied de services de dépistage et prévention des infections transmissibles sexuellement et par le sang visant spécifiquement à rejoindre les clientèles vulnérables.
- Programme de gratuité du traitement contre les maladies transmissibles sexuellement (cas confirmés ou syndromes compatibles avec une chlamydie génitale, une infection gonococcique, une syphilis, chancre mou, lymphogranulome vénérien et granulome inguinal).
- Programme d'intervention préventive auprès des partenaires de personnes infectées par une chlamydie génitale, une infection gonococcique, une syphilis.

Où situer la prévention de l'infection au VHS? Les activités mises sur pied pour la prévention des ITS bactériennes sont-elles applicables pour la prévention de l'infection au VHS et de ses complications? Quelles seraient les stratégies à privilégier pour la prévention de l'herpès néonatal?

La démarche entreprise dans le cadre de ce projet voulait répondre à ces questions et y a réussi en partie seulement. En effet, malgré l'abondance des publications sur l'infection au VHS, force a été de constater que les données sont malgré tout souvent insuffisantes pour soutenir la pertinence de certaines interventions.

Par exemple, dans une perspective de santé publique, il est difficile de justifier l'inclusion du traitement du VHS dans le programme de gratuité des médicaments pour le traitement des ITS devant l'insuffisance de données sur l'efficacité du traitement à prévenir la transmission. Toutefois, de récents développements sur l'efficacité de nouveaux traitements justifient de suivre de près l'évolution de l'état des connaissances.

La question de la pertinence d'envisager une stratégie de dépistage du VHS demeure non résolue. La pertinence d'identifier les porteurs asymptomatiques fait l'objet de controverses de même que la pertinence d'effectuer un dépistage sérologique du VHS chez les femmes enceintes. Plusieurs options sont proposées, envisagées, mais aussi critiquées. Il convient donc là aussi de suivre de près l'évolution des connaissances.

Par contre plusieurs stratégies actuellement utilisées dans la lutte contre les ITS auraient avantage à intégrer la dimension des infections virales comme l'infection au VHS : la promotion de l'utilisation du condom, la formation des professionnels de la santé, l'éducation de la population.

Considérant l'importance d'établir des choix devant les multiples questions sans réponses satisfaisantes, la démarche a permis d'identifier les pistes de recherche qui devraient être priorisées.

Nous espérons donc que ce document sera le premier pas vers une démarche structurée de prévention de l'infection au VHS et de ses complications, particulièrement au niveau de la prévention de l'herpès néonatal.

ANNEXE 1

TABLEAUX

Tableau 1. Séroprévalence de l'infection au VHS

Tableau 2. Incidence de l'infection au VHS

Tableau 1. Séroprévalence de l'infection au VHS

Auteur	Années	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence		Séronégatifs
						VHS-1	VHS-2	
Johnson, 1989	1976-1980	ÉU	ELISA spécifique de type	3416	Générale, >15 ans Blancs Noirs Hommes Femmes 15-29 ans 30-44 ans 60-74 ans		16,4% 13,3% 41,0% 13,2% 19,4% 6,9% 20,2% 23,4%	
Fleming, 1997	1988-1994	EU	Immunodot gG2	13 094	Générale, >12 ans Blancs Noirs Mexicains Hommes Femmes 12-19 ans 20-29 ans 30-39 ans 40-49 ans 50-59 ans 60-69 ans >70 ans		21,9% 17,6% 45,9% 22,3% 17,8% 25,6% 5,6% 17,2% 27,8% 26,6% 25,1% 24,3% 27,7%	
Xu, 2002	1988-1994	ÉU	Immunodot gG1 et gG2	13 904	Générale, >12 ans	67,6%	21,9%	27,1%
Wald, 1997	1991-1993	EU	Western blot	961	Générale, 18-45 ans	54%	23%	34%
Breinig, 1990	1984	ÉU	Immunodot gG1 et gG2	4527	Femmes clientes PF	58,2%	21,6%	32,5%

Auteur	Années	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence		Séronégatifs
						VHS-1	VHS-2	
Rosenthal, 1997	ND	EU	ELISA gD2, gG1 et gG2	399	Adolescents, 12 ans à 22 ans, à risque, 78% noirs	Tot : 62% H : 57% F : 64%	Tot : 12% H : 8% F : 14%	
Huerta, 1996	1994-1995	EU	ELISA gG2	135	Adolescents (13-18 ans) en milieu carcéral		16,3%	
Siegel, 1992	1988-1989	EU	Western blot	1770	20-44 ans, célibataires Femmes Blanches Noires Hispaniques Hommes Blancs Noirs Hispaniques	62% 63% 43% 76% 84% 61% 46% 61% 86%	33% 41% 35% 55% 39% 25% 26% 32% 20%	
Koutsky, 1990	1984-1986	ÉU	Western blot	636	Étudiantes université	39%	8,8%	55%
				776	Patientes MTS	58%	43%	21%
Mann, 1984	ND	ÉU	Test de micro-neutralisation	96	HSH	28% (15% Type indéterminé)	44%	13%
Vyse, 2000	1986-1987 1994-1995	Grande Bretagne	ELISA spécifique de type	500	10-14 ans	34%		
				1583	0-15 ans	24,5%		
				1500	16-30 ans			16-69 ans :
				1847	31-69 ans			H : 3,3% F : 5,1%

Auteur	Années	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence		Séronégatifs
						VHS-1	VHS-2	
Persson, 1995	1970-1973 1979 1987-1989 1990-1993	Suède	ELISA gG2	1198 294 562 1190	Femmes enceintes		21% 20% 23% 16%	
Kjaer, 1990	1986	Danemark Groenland	ELISA	661 586	Générale, femmes de 20-39 ans		30,9% 68,2%	
Ades, 1989	1980-1981	Grande Bretagne	ELISA et ELISA gG2	3533	Femmes enceintes Blanches Noires africaines Noires britanniques Asiatiques < 20 ans 20-24 ans 25-29 ans 30-34 ans >35 ans	77,9% 80,1% 96,2% 75,3% 72,5% 74,9% 77,3% 76,6% 80,9% 90,9%	10,4% 7,2% 36,5% 14,7% 3,4% 4,4% 9,5% 11,3% 13,8% 18,8%	
Roest, 2001	1993-1994 1998		Immunoblot gG1 et gG2	2701 2904	Patients clinique ITS	68% 59%	30% 22%	
Arvaja, 1999	1988-1989	Finlande	ELISA gG1 et gG2	997	Femmes enceintes <20 ans 21-25 ans 26-30 ans 31-35 ans 36-40 ans >41 ans	70% 72,2% 72,2% 67,4% 71% 67,8% 83,3%	15,7% 13,9% 16,0% 17,4% 15,5% 10,7% 22,2%	28%

Auteur	Années	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence		Séronégatifs
						VHS-1	VHS-2	
Dukers, 2000	1984-1985 1995-1997	Pays-Bas	Immunoblot gG1 et gG2	232 300	HSH jeunes	80,6% 59%	51,3% 19%	
Chen, 2000	1993-1994	Afrique du Sud	Western Blot, M-PCR	558 603	Patients clinique ITS -ulcère génital -urétrite	98,5%	45,4% 49,2% 42,1%	
Del Mar Pujades, 2002	1991-1994	Tanzanie	ELISA spécifique de type	127 660	Population générale Hommes 15-19 ans 20-24 ans 25-34 ans 35-44 ans 45-54 ans Femmes 15-19 ans 20-24 ans 25-34 ans 35-44 ans 45-54 ans		8,3% 32,3% 33,3% 63,2% 48,6% 23,6% 51,6% 65,0% 73,1% 77,6%	
Patrick, 2001	1999	Canada, Colombie Britannique	ELISA spécifique de type	1215	Femmes enceintes 15-19 ans 20-24 ans 25-29 ans 30-34 ans 35-39 ans 40-44 ans	58,9% 52,1% 58,2% 57,0% 60,7% 58,5% 65,2%	17,3% 7,1% 7,5% 16,3% 18,5% 21,5% 28,1%	
Steben et Sacks, 1997	1985-1987	Canada, Vancouver	ND	409	Femmes enceintes « risque moyen »		20%	

Auteur	Années	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Prévalence		Séronégatifs			
						VHS-1	VHS-2				
Howard, 2001	2000	Canada, Ontario	EIA, MRL et Gull Meridian	1790	Générale, 15-44 ans	MRL	MRL	Gull			
					Hommes 15-19 ans	26,1%	6,3%	5,6%			
					20-24 ans	38,3%	5,7%	2,8%			
					25-29 ans	42,4%	8,2%	6,8%			
					30-34 ans	59,3%	11,7%	10,3%			
					35-39 ans	57,8%	9,1%	4,8%			
					40-44 ans	56,3%	24,6%	19,7%			
					Femmes 15-19 ans	42,2%	4,2%	4,7%			
					20-24 ans	58,6%	9,5%	5,7%			
					25-29 ans	47,8%	11,6%	5,9%			
30-34 ans	69,7%	11,8%	11,7%								
35-39 ans	73,5%	11,8%	11,4%								
40-44 ans	78,6%	22,9%	18,3%								
Stavraky, 1983	1978-1980	Canada, Toronto	RIA?	321	35-50 ans, blancs		12,8%				
				429					Hommes	17,5%	
Smith 2001a	1993-2000	Multi. :	ELISA MRL	9576	Générale : femmes de plus de 15 ans						
		Argentine		1021					93,4%	37,4%	
		CostaRica		1100					95,6%	41,8%	
		Mexique		928					94,8%	33,1%	
		Espagne		979					93,1%	10%	
		Corée		939					97,3%	41,2%	
		Thaïlande		988					65,2%	28,3%	
		Vietnam		1133					97,7%	35,2%	
Smith 2001b	1985-1997	Multi :	Western Blot		Femmes d'âge moyen						
		Colombie							65	89,2%	56,9%
		Perou							171	91,8%	35,7%
		Mali							90	93,3%	43,3%
		Maroc							169	98,8%	26,0%
		Espagne							85	100%	9,4%
		Thaïlande							75	52%	34,7%

Tableau 2. Incidence de l'infection au VHS

Auteur	Année	Pays	Test utilisé	Nombre	Population	Incidence	
						VHS-1	VHS-2
Gottlieb, 2001	ND	ÉU	Immunoblot Chiron	4 128	Patients clinique ITS	12,8% par an	11,6% par an
Stanberry, 2000	ND	ÉU	ND	174	Adolescentes 12-15 ans - avec exp. sex.		3,6% par an 5,0% par an
Langenberg, 1999	1993	ÉU	Western Blot	2 393			
				531	VHS-2 nég monogames	1,6% par an	5,1% par an
				1 864	VHS-2 nég partenaires multiples		
					Femmes	1,0% par an	6,8% par an
					Blanches		5,8%
	Autres		11,2%				
					Hommes	1,9% par an	4,4% par an
					Blancs		2,6%
					Autres		8,1%
Mann, 1984	ND	ÉU	Micro-neutralisation	96	HSH à haut risque		60% par an
Vyse, 2000	1986-1995	Grande Bretagne	ELISA	500	Générale, 10-14 ans	1,3% par an	
Ades, 1989	1980-1981	Grande Bretagne	ELISA	3 533	Femmes enceintes		
					Asiatiques		2,5-4,1/1 000 par an
					Blanches mariées		6,0/1 000 par an
					Blanches célibataires		11,9/1 000 par an
					Noires		35,4/1 000 par an
	VHS-1 négatives		0,5-1,6/1 000 par an				
Arvaja, 1999	1988-1989	Finlande	ELISA	997	Femmes enceintes	3% pendant la grossesse	0,6%
					VHS-1 positives		0,4%
					VHS-1 négatives		1,1%
							pendant la grossesse
Del Mar Pujades, 2002	1991-1994	Tanzanie	ELISA	207	Femmes		17,5% sur 2 ans
					Femmes 15-19 ans		10% par an
				221	Hommes		11,3% sur 2 ans
Alary, 1989	1986	Canada, Québec	Clinique, culture	150 000	Générale, communauté rurale		36/100 000 par an

ANNEXE 2

QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX EXPERTS

QUESTIONS

Question n° 1

La surveillance de l'infection au VHS serait-elle utile et faisable? Si oui, quelle approche serait la plus pertinente?

Nos recommandations :

- *La surveillance de l'infection génitale au VHS est d'utilité faible/moyenne.*
- *La proportion importante de cas non détectés et de cas diagnostiqués uniquement sur une base clinique diminue la pertinence et l'impact d'une surveillance systématique.*
- *À l'heure actuelle, l'approche la plus réaliste pour la surveillance de l'infection génitale au VHS est la réalisation d'études de prévalence et la mise sur pied de projets sentinelle (population cible et périodicité à déterminer).*
- *L'inclusion de l'infection génitale au VHS dans le groupe des maladies à déclaration obligatoire n'est pas pertinente.*
- *La surveillance de l'herpès néonatal par le biais du système des maladies à déclaration obligatoire est inefficace. Des études périodiques comme celles qui est actuellement en cours au Canada semblent donner des résultats plus probants.*

Votre opinion :

Question n° 2

Serait-il utile d'entreprendre des études épidémiologiques sur l'infection génitale au VHS? Si oui, lesquelles?

Nos recommandations :

- *Une étude de prévalence dans la population générale serait moyennement utile du point de vue de la santé publique.*
- *Une étude sur la prévalence du VHS-1 dans les lésions herpétiques génitales serait d'utilité moyenne.*
- *Des études de prévalence chez certains groupes ciblés comme les femmes enceintes, les personnes vivant avec le VIH et, les HARSAH seraient utiles.*

Votre opinion :

Question n° 3

Quels seraient les tests recommandés lors de la prise en charge des patients avec un diagnostic clinique d'herpès génital?

Nos recommandations :

- *La culture virale serait utile pour préciser le diagnostic d'herpès génital. Le typage du virus serait d'utilité moyenne, plutôt pour orienter le counseling et dans les cas avec des implications juridiques.*
- *La sérologie pourrait aider à préciser le diagnostic lorsque la culture virale est négative ou quand on ne réussit pas à voir le patient au moment des lésions, le type d'infection (primaire, premier épisode non-primaire, récurrence) et le statut des partenaires des patients.*

Votre opinion :

Question n° 4

Quelle serait l'utilité de la sérologie spécifique?

Nos recommandations :

- *La sérologie spécifique serait utile pour l'évaluation des études ou programmes de vaccination, d'information ou de counseling.*
- *La sérologie spécifique est peu utile pour le contrôle de l'herpès néonatal.*
- *La sérologie spécifique serait la plus pertinente pour préciser le diagnostic en cas d'échec de la culture.*

Votre opinion :

Question n° 5

Quel pourrait être l'impact du traitement suppressif sur l'incidence de l'infection au VHS?

Nos recommandations :

- *Les données quant à l'effet du traitement suppressif sur l'excrétion virale asymptomatique et sur la transmission sont insuffisantes pour évaluer l'impact d'un tel traitement sur l'incidence de l'infection au VHS.*
- *Une étude sur l'effet du traitement suppressif sur la transmission serait particulièrement utile.*

Votre opinion :

Question n° 6

Quelle serait la pertinence de la réalisation d'activités de sensibilisation / information sur l'infection au VHS? Quels seraient les groupes à cibler?

Nos recommandations :

- *L'éducation et la sensibilisation des personnes vulnérables ou à risque est un élément important de la prévention de l'infection génitale au VHS.*
- *Les personnes infectées par le VHS sont aussi une clientèle à cibler par des activités d'éducation, d'information et de sensibilisation.*
- *Les objectifs suivants pourraient être poursuivis : reconnaissance précoce des symptômes et signes, perception du risque, connaissances sur l'infection (histoire naturelle), options de traitement, mesures préventives.*

Votre opinion :

Question n° 7

Quelles seraient les besoins de formation des professionnels de la santé?

Nos recommandations :

- *Une formation supplémentaire des professionnels, particulièrement sur le counseling et sur les aspects psychologiques de l'infection au VHS, serait utile.*
- *Une formation sur les aspects de diagnostic et de prévention serait aussi nécessaire.*

Votre opinion :

Question n° 8

Quelle serait l'utilité d'une étude sur l'effet du condom sur la transmission de l'infection?

Nos recommandations :

- *Une étude sur l'effet du condom sur la transmission de l'infection génitale au VHS serait peu utile.*
- *Par contre, la diffusion plus large des résultats des études démontrant un effet protecteur du condom serait très utile.*

Votre opinion :

Question n° 9

En quelle mesure une intensification des activités visant la modification des comportements sexuels pourrait réduire l'infection au VHS?

Nos recommandations :

- *Les programmes de changement du comportement semblent peu efficaces pour réduire l'acquisition ou la propagation de l'infection au VHS.*

Votre opinion :

Question n° 10

Quelle serait l'utilité d'un programme de dépistage des porteurs asymptomatiques de VHS-2? Y aurait-il des groupes à cibler?

Nos recommandations :

- *Le dépistage des porteurs asymptomatiques de VHS-2 dans la population générale serait peu utile, et pourrait même être nuisible (mobilisation massive de ressources, impacts psychologiques chez les personnes détectées sans ressources suffisantes pour la prise en charge).*
- *Le dépistage de l'infection au VHS-2 serait très utile chez les personnes infectées par le VIH et moyennement utile chez les personnes avec comportements sexuels à risque très élevé. Le dépistage permettrait l'accès au counseling, à l'éducation pour la reconnaissance des récurrences et leur traitement précoce, à l'identification des personnes pouvant bénéficier d'un traitement suppressif, etc.*

Votre opinion :

Question n° 11

En quelle mesure le dépistage de l'infection génitale au VHS chez les femmes enceintes serait-il utile?

Nos recommandations :

- *Les données sont actuellement insuffisantes pour estimer adéquatement la pertinence, l'utilité et l'impact d'un tel programme : l'incidence de l'herpès néonatal devrait préalablement être mieux documentée et la proportion des femmes réceptives devrait être mieux documentée.*

Votre opinion :

Question n° 12

Quelle serait l'approche à favoriser pour la prévention de l'infection néonatale au VHS?

Nos recommandations :

- *À l'heure actuelle, l'examen au moment de l'accouchement est l'option la plus souvent retenue, avec césarienne en cas de présence de lésions. Toutefois, certains auteurs estiment que la césarienne en présence d'une infection récurrente est possiblement non nécessaire.*
- *Le traitement suppressif chez les femmes avec histoire d'herpès récurrent pourrait aussi être envisagé.*
- *Les femmes enceintes avec une primo-infection en fin de grossesse devraient recevoir un traitement antiviral.*
- *Chez les femmes enceintes réceptives, l'abstinence est une option considérée par plusieurs auteurs mais semble difficilement applicable. La sérologie répétée pourrait mettre en évidence la séroconversion pendant la grossesse.*
- *Le traitement des nouveau-nés exposés à une primo-infection chez la mère en fin de grossesse est recommandé par plusieurs auteurs.*
- *Le dépistage des nouveau-nés à haut risque et le traitement lors de résultat positif demanderait une évaluation mieux documentée (critères d'identification des nouveau-nés à haut risque, fiabilité de la culture comme test de dépistage, etc.).*

Votre opinion :

Question n° 13

Autres suggestions ou recommandations.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADES, A. E., et autres. « Prevalence of antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women, and estimated rate of infection », *Journal of Epidemiology and Community Health*, vol. 43, n° 1, mars 1989, p. 53-60.
2. ALARY, M., J. R. JOLY et C. POULIN. « Incidence of four sexually transmitted diseases in a rural community : A prospective study », *American Journal of Epidemiology*, vol. 130, n° 3, septembre 1989, p. 547-556.
3. ARMSTRONG, G. L., et autres. « Incidence of herpes simplex virus type 2 infections in the United States », *American Journal of Epidemiology*, 2001;153:912-20.
4. ARVAJA, M., et autres. « Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 75, n° 3, juin 1999, p. 168-171.
5. ARVIN, A. M., et C. G. PROBER. « Herpes simplex virus type 2 – a persistent problem », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, n° 16, octobre 1997, p. 1158-1159.
6. ASHLEY, R. L. « Current concepts in laboratory diagnosis of herpes simplex infection », Dans: S. L. Sacks (sous la dir. de), *Clinical management of herpes viruses*. Amsterdam, IOS Press, 1995, p. 75-86.
7. ASHLEY, R. L. et A. WALD. « Genital herpes: review of the epidemic and potential use of type-specific serology », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 12, 1999, p. 1-8.
8. AUGENBRAUN, M., et autres. « Increased genital shedding of herpes simplex virus type 2 in HIV-seropositive women », *Annals of Internal Medicine*, vol. 123, n° 11, décembre 1995, p. 845-847.
9. BARNABAS, R. et G. P. GARNETT. « A cost-benefit analysis of screening and prophylaxis for serodiscordant couples to prevent neonatal herpes », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
10. BARTON, S. E. « Genital herpes: what tests should we be using to diagnose it and who should we be screening? », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
11. 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, n° 1, 1999, p. 14-20.
12. BENEDETTI, J., L. COREY, et R. ASHLEY. «Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 121, n° 11, décembre 1994, p. 847-854.
13. BENSEN, C., et autres. « An interactive, computer-based program to educate patients about genital herpes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 26, 1999, p. 364-368.

14. BERNSTEIN, D. I. « Effects of prior HSV-1 infection on genital HSV-2 infection », dans J. L. Melnick (sous la dir de), *Progress in Medical Virology*, vol. 38, 1991, p. 109-127.
15. BERNSTEIN, P. « Management of herpes infection in pregnancy », *Women's health Conference Summaries*, Medscape, 2000, disponible sur : <http://www.medscape.com/medscape/CNO/2000/FIGO/FIGO-02.html>
16. BODSWORTH, N. J., et autres. « Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes : a randomised, double blind clinical trial », *Genitourinary Medicine*, vol. 73, 1997, p. 110-116.
17. BOEHNER, C. W., et autres. « College students' attitudes about HSV/HPV vaccines », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé P194.
18. BOURNE, N., et autres. « DNA immunisation against experimental genital herpes simplex virus infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 173, 1996, p. 800-807.
19. BOWMAN, C. A., et autres. « Asymptomatic herpes simplex virus shedding from the genital tract whilst on suppressive doses of oral acyclovir » *International Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, vol. 1, n° 3, mai 1990, p. 174-177.
20. BREINIG, M. K., et autres. « Epidemiology of genital herpes in Pittsburgh : serologic, sexual, and racial correlates of apparent and inapparent herpes simplex infections », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 162, 1990, p. 299-305.
21. BROCKLEHURST, P., et autres. « A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection », *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 105, n° 3, mars 1998, p. 275-280.
22. BROWN, Z. A. « HSV-2 specific serology should be offered routinely to antenatal patients », *Reviews of Medical Virology*, vol. 10, n° 3, mai-juin 2000, p. 141-144.
23. BROWN, Z. A., et autres. « Asymptomatic maternal shedding of herpes simplex virus at the onset of labor : relationship to preterm labor », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, n° 4, avril 1996, p. 483-488.
24. BROWN, Z. A. et autres. « Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor », *New England Journal of Medicine*, vol. 324, n° 18, mai 1991, p. 1247-1252.
25. BRYSON, Y., et autres. « Risk of acquisition of genital herpes simplex virus type 2 in sex partners of persons with genital herpes: a prospective study », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 167, 1993, p. 942-946.
26. BRYSSON, Y. J., et autres. « Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomised double-blind controlled trial in normal subjects », *New England Journal of Medicine*, vol. 308, n° 16, avril 1983, p. 916-921.
27. CANADIAN PÆDIATRIC SOCIETY. « Canadian pædiatric surveillance program », Santé Canada 2002, disponible sur : <http://www.cps.ca/english/cpsp>

28. CASPER, C. « Condom use and the prevention of genital herpes acquisition », *Herpes*, vol. 9, n° 1, mars 2002, p. 10-14.
29. CASSIDY, L., et autres. « Are reported stress and coping style associated with frequent recurrence of genital herpes? », *Genitourinary Medicine*, vol. 73, n° 4, août 1997, p. 263-266.
30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. « Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° RR-6, mai 2002.
31. CHEN, C. Y., et autres. « Human immunodeficiency virus infection and genital ulcer disease in South Africa: The herpetic connection », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 27, n° 1, janvier 2000, p. 21-29.
32. CHOSIDOW, O., et autres. « Famciclovir vs. Aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections : A parallel-groups, randomised, double-blind clinical trial », *British Journal of Dermatology*, vol. 144, n° 4, avril 2001, p. 818-824.
33. CLARKE, P. « The impact of a herpes diagnosis and the implications for patient counseling » Dans: S. L. Sacks (sous la dir. de), *Clinical management of herpes viruses*. Amsterdam, IOS Press, 1995, p. 75-86
34. COHEN, F., et autres. « Persistent stress as a predictor of genital herpes recurrence », *Archives of Internal Medicine*, vol. 159, n° 20, novembre 1999, p. 2430-2436.
35. CONANT, M. A., et autres. « Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals : two randomized trials », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 13, n° 1, janvier 2002, p. 12-21.
36. CONANT, M. A., D. W. SPICER, et C. D. SMITH. « Herpes simplex virus transmission: condom studies », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 11, n° 2, avril-juin 1984, p. 94-95.
37. CONSEIL CONSULTATIF DE PHARMACOLOGIE. «Liste de médicaments assurés », octobre 2002, disponible sur: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/crc/pro/listmed/pdf/qra4fr08.pdf>
38. COOK, R. L., et autres. « Increased prevalence of herpes simplex virus type 2 among adolescent women with alcohol use disorders », *Journal of Adolescent Health*, vol. 30, n° 3, mars 2002, p. 169-174.
39. COREY, L. « The current trend in genital herpes. Progress in prevention », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 21, suppl. 1994, p. S38-S44.
40. COREY, L. et H. H. HANDSFIELD. « Genital herpes and public health. Addressing a global problem » *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, 2000; p. 791-794
41. COREY, L. et autres. « Once daily valaciclovir reduces transmission of genital herpes », *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Diego, California, septembre 2002, résumé n° LB-3.

42. COREY, L., et autres. « Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, 1999, p. 331-340.
43. COREY, L., et autres. « Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 12, n° 4, octobre-décembre 1985, p. 215-218.
44. CORMIER, L. « Alerte : nouvelle étude sur l'herpès néonatal », *Le Médecin de Famille Canadien*, vol. 47, août 2001, p. 1618.
45. COWAN, F. M., et autres. « Relationship between antibodies to herpes simplex virus and symptoms of HSV infection », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 174, 1996, p. 470-475
46. CUNNINGHAM, A. L. et Z. MIKLOSKA. « The Holy Grail: Immune control of human herpes simplex virus infection and disease », *Herpes*, vol. 8, suppl. 1, 2001, p. 6A-10A.
47. CUSINI, M., et M. GHISLANZONI. « The importance of diagnosing genital herpes », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 47, T1, 2001, p. 9-16.
48. DEL MAR PUJADES RODRIGUEZ, M., et autres. « Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence : a prospective study in rural Tanzania », *AIDS*, vol. 16, n° 3, février 2002, p. 451-462.
49. DIAMOND, C., et autres. « 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.
50. DIAZ-MITOMA, F., et autres. « Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes : A randomised controlled trial. Collaborative famciclovir genital herpes research group », *Journal of the American Medical Association*, vol. 280, n° 10, septembre 1998, p. 887-892.
51. DIBBLE, S. L. et J. M. SWANSON. « Gender differences for the predictors of depression in young adults with genital herpes », *Public Health Nursing*, vol. 17, n° 3, mai-juin 2000, p. 187-194.
52. DICKERSON, M. C., et autres. « The causal role for genital ulcer disease as a risk factor for transmission of human immunodeficiency virus », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 23, 1996, p. 429-440.
53. DIPAOLO, J. A., et C. JONES. « The role of herpes simplex 2 in the development of HPV-positive cervical carcinoma », *Papillomavirus Report*, vol. 10, n° 1, 1999, p. 1-7.
54. DOLCE, P., et autres. « Increased prevalence and predominance of herpes simplex virus (HSV) type 1 in genital herpes », *38th Infectious Diseases Society of America Conference*, New Orleans, septembre 2000, résumé n° 535.
55. DUKERS, N. H. T. M., et autres. « Strong decline in herpes simplex virus antibodies over time among young homosexual men is associated with changing sexual behavior », *American Journal of Epidemiology*, vol. 152, n° 7, 2000, p. 666-673.

56. EIS-HÜBINGER, A. M., et autres. « Evaluation of three glycoprotein G2-based enzyme immunoassays for detection of antibodies to herpes simplex virus type 2 in human sera », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, 1999, p. 1242-1246.
57. ELDRIDGE, R., E. ANDREWS et H. TILSON. « Pregnancy outcomes following systemic prenatal Acyclovir Exposure – June 1, 1984-June 30, 1993 », *Mortality and Morbidity Weekly Report*, vol. 42, n° 41, Octobre 1993, p. 806-809.
58. ESPY, M. J., et autres. « Evaluation of LightCycler PCR for implementation of laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 38, 2000, p. 3116-3118.
59. FAHY, R. J., E. CROUSER, et E. R. PACTH. « Herpes simplex type 2 causing fulminant hepatic failure ». *Southern Medical Journal*, vol. 93, 2000, p. 1212-1216.
60. FAIRLEY, I. et E. F. MONTEIRO. « Patient attitudes to type specific serological tests in the diagnostic of genital herpes », *Genitourinary Medicine*, vol. 73, n° 4, août 1997, p. 259-262.
61. FENNEMA, J. S. A., et autres. « HIV, sexually transmitted diseases and gynaecologic disorders in women : increased risk for genital herpes and warts among HIV-infected prostitutes in Amsterdam », *AIDS*, vol. 9, n° 9, septembre 1995, p. 1071-1078.
62. FIFE, K. H., et autres. « Factors influencing the acceptance of HSV 2 antibody testing among adolescents and young adults », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002.
63. FIFE, K., et autres. « Episodic versus suppressive therapy for recurrent genital herpes », *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, décembre 2001, Chicago, Illinois, résumé n° UL-17.
64. FISMAN, D. N. et S. J. GOLDIE. « Estimating the costs and benefits of screening monogamous heterosexual couples for asymptomatic infection with herpes simplex virus type 2 », *38th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting*, New Orleans, septembre 2000, résumé n° 536.
65. FLEMING, D. T., et autres. « Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976 to 1994 », *New England Journal of Medicine*, vol. 337, 1997, p. 1105-1111.
66. FORSGREN, M., et autres. « Management of women at term with pregnancy complicated by herpes simplex », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplement*, vol. 71, 1990, p. 58-66.
67. GARNETT, G. P. « Herpes simplex virus type 2 epidemiology in the United States and the potential impact of a vaccine », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSDR & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
68. GILBERT, L. K., S. L. SCHULZ, et C. W. EBEL. « Genital herpes education and counseling : What are providers providing? », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSDR & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.

69. GOLDEN, M. P., et autres. « Activation of human immunodeficiency virus by herpes simplex virus », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 166, n° 3, septembre 1992, p. 494-499.
70. GOLDMAN, B. D. « Herpes serology for dermatologists », *Archives of Dermatology*, vol. 136, n° 9, septembre 2000, p. 1158-1161.
71. GOODEL, S. E., et autres. « Herpes simplex virus proctitis in homosexual men. Clinical, sigmoidoscopic, and histopathological features », *New England Journal of Medicine*, vol. 308, n° 15, avril 1983, p. 868-871.
72. GOTTLIEB, S. L., et autres. « Incidence of herpes simplex virus (HSV) infections in US STD clinics and the effect of HIV/STD risk reduction counseling », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
73. GREEN, J., et A. KOCSIS. « Psychological factors in recurrent genital herpes », *Genitourinary Medicine*, vol. 73, 1997, p. 253-258.
74. GROEN, J., et autres. « Comparison of two enzyme-linked immunosorbent assays and one rapid immunoblot assay for detection of herpes simplex virus type 2-specific antibodies in serum », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 36, 1998, p. 845-847.
75. GUTIERREZ, K. M., et autres. « The epidemiology of neonatal herpes simplex virus infections in California from 1985 to 1995 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 180, n° 1, juillet 1999, p. 199-202.
76. HADDAD, J., et autres. « Oral acyclovir and recurrent genital herpes during late pregnancy », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 82, n° 1, juillet 1993, p. 102-104.
77. HALIOUA, B. et J. E. MALKIN. « Epidemiology of genital herpes – recent advances », *European Journal of Dermatology*, vol. 9, 1999, p. 177-184.
78. HANDSFIELD, H.H., K. M. STONE et J. M. GRABER. *Report of the genital herpes prevention consultants meeting, may 5-6, 1998*, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control, Atlanta, juillet 1998, disponible sur: http://www.cdc.gov/nchstp/dstd/Reports_Publications/cover.htm
79. HOWARD, M., et autres. « Canadian serosurvey of herpes simplex virus (HSV) in Ontario residents », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
80. HTUN, Y., et autres. « Studies on HIV and genital ulcer disease – determinants of HIV shedding from chancroid and genital herpes lesions and consequences of specific therapy », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
81. HUERTA, K., et autres. « Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infections in a high-risk adolescent population », *Journal of Adolescent Health*, vol. 18, 1996, p. 384-386.
82. JOHNSON, R. E., et autres. « A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States », *New England Journal of Medicine*, vol. 321, n° 1, 1989, p. 7-12.

83. JOYCE, L. K., et autres. « New HSV serologies : Are STD clinic patients really ready? », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé n° P193.
84. KEMENY, M. E. et autres. « Psychological and immunological predictors of genital herpes recurrence », *Psychosomatic Medicine*, vol. 51, 1989, p. 195-208.
85. KHARSANY, A. B. M. et autres. « Disappearing association between genital herpes and HIV infection », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
86. KINGHORN, G. R. « Epidemiology of genital herpes », *Journal of Internal Medicine Research*, vol. 22, Suppl. 1, 1994, p. 14A-23A.
87. KJAER, S. K., et autres. « Risk factors for cervical human papillomavirus and herpes simplex virus infections in Greenland and Denmark : A population-based study », *American Journal of Epidemiology*, vol. 131, n° 4, avril 1990, p. 669-682.
88. KOUTSKY, L. A., et autres. « The frequency of unrecognized type 2 herpes simplex virus infection among women. Implications for the control of genital herpes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 17, n° 2, avril-juin 1990, p. 90-94.
89. KROEGER, K., R. KNAUP ET M. WILLIAMS. « Impact of knowledge of herpes simplex virus type II serostatus on STD clinic patients », *2002 STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé n° P193.
90. KRONE, M. R., et autres. « Herpes simplex virus type 2 shedding in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men : Frequency, patterns, and risk factors », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, n° 2, février 2000, p. 261-267.
91. «Laboratory reports of herpesvirus infections in Canada in 1983 », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 132, n° 1, janvier 1985, p. 49-50.
92. «Laboratory reports of herpesvirus infections in Canada in 1984 », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 134, n° 3, février 1986, p. 249-251.
93. LAFFERTY, W. E., et autres. « Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 181, 2000, p. 1454-1457.
94. LAFFERTY, W. E., et autres. « Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type », *New England Journal of Medicine*, vol. 316, n° 23, juin 1987, p. 1444-1449.
95. LAMEY, P. J. et P. L. HYLAND. « Changing epidemiology of herpes simplex type 1 infections », *Herpes*, vol. 6, 1999, p. 20-24.
96. LANGENBERG, A. G. M., et autres. « A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2 », *New England Journal of Medicine*, vol. 341, 1999, p. 1432-1438.

97. LANGENBERG, A., et autres. «Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having « asymptomatic » herpes simplex virus type 2 infection. *Annals of Internal Medicine*, vol. 110, n° 11, juin 1989, p. 882-887.
98. LARSON, T. et Y. J. BRYSON. « Fomites and herpes simplex virus », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 151, n° 4, avril 1985, p. 746-747.
99. LAUTENSCHLAGER, S. et A. EICHMANN. « The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes », *Dermatology*, vol. 202, n° 3, 2001, p. 211-219.
100. LEFLORE, S., P. L. ANDERSON et C. V. FLETCHER. « A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections », *Drug Safety*, vol. 23, n° 2, août 2000, p. 131-142.
101. LEKSTROM-HIMES, J. A., et autres. « Association of major histocompatibility complex determinants with the development of symptomatic and asymptomatic genital herpes simplex virus type 2 infections », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 179, mai 1999, p. 1077-1085.
102. LEONE, P. A. et G. LIEBLANG. « Type-specific serologic screening for HSV-2 in an STD clinic : implication for implementation », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
103. LEONE, P. A., S. TROTTIER et J. M. MILLER. « Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes : a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 7, avril 2002, p. 958-962.
104. LEWIS, L. M., et autres. « College students' knowledge and perceptions of genital herpes », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 10, n° 11, novembre 1999, p. 703-708.
105. LIBMAN, M. D., et autres. « Strategies for the prevention of neonatal infection with herpes simplex virus : A decision analysis », *Reviews of Infectious Diseases*, vol. 13, n° 6, novembre-décembre 1991, p. 1093-1104.
106. LILJEQVIST, J. A, B. SVERNNERHOLM et T. BERGSTRÖM. « Typing of clinical herpes simplex virus type 1 and type 2 isolates with monoclonal antibodies », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, 1999, p. 2717-2718.
107. LÖWHAGEN, G. B., et autres. « First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus typing and specific serology », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, 2000, p. 179-182.
108. « Management of PCP, toxoplasmosis and HSV infections in patients with HIV disease. Herpes simplex virus infection », *HIV Clinical Management*, vol. 7, 1999, Medscape, Inc., disponible sur : <http://www.medscape.com/medscape/HIV/ClinicalMgmt/CM.v07>
109. MANN, S. L. et autres. « Prevalence and incidence of herpesvirus infections among homosexually active men », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 149, n° 6, juin 1984, p. 1026-1027.

110. MARSHALL, D. S., et autres. « Identification of herpes simplex virus genital infection : Comparison of a multiplex PCR assay and traditional viral isolation techniques », *Molecular Pathology*, vol. 14, n° 3, mars 2001, p. 152-156.
111. MBOPI-KÉOU, F. X., « Interactions between herpes simplex virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 infection in African women : Opportunities for intervention », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 182, n° , octobre 2000, p. 1090-1096.
112. McSHERRY, J. A. « Silent genital herpes simplex infection among asymptomatic female college students », *The Journal of the Royal Society Health*, vol. 106, n° 3, juin 1986, p. 96-97.
113. MERTZ, G. J., et autres. « Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 12, n° 1, janvier-mars 1985, p. 33-39.
114. MERTZ, G. J., et autres. « Risk factors for the sexual transmission of genital herpes » *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, 1992, p. 197-202.
115. MERTZ, G. J., et autres. « Transmission of genital herpes in couples with one symptomatic and one asymptomatic partner: a prospective study », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 157, 1988, p. 1169-1177.
116. MERTZ, G. J., et autres. « Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative genital herpes research group », *Archives of Internal Medicine*, vol. 157, n° 3, février 1997, p. 343-349.
117. MINDEL, A., et autres. « Neonatal herpes prevention: a minor public health problem in some communities », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, 2000, p. 287-291.
118. MINDEL, A. « Genital herpes – how much of a public-health problem? », *The Lancet*, vol. 351, suppl. 3, juin 1998, p. 16-18.
119. MOLE, L., et autres. « The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 176, septembre 1997, p. 766-770.
120. MOORE, D. E., et autres. « Transmission of genital herpes by donor insemination », *Journal of the American Medical Association*, vol. 261, n° 23, juin 1989, p. 3441-3443.
121. MORIUCHI, M., et autres. « Herpes simplex virus infection induces replication of human immunodeficiency virus type 1 », *Virology*, vol. 278, n° 2, décembre 2000, p. 534-540.
122. MOSTAD, S. B., et autres. Cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virus-infected women: Effects of hormonal contraception, pregnancy, and vitamin A deficiency », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 181, n° 1, janvier 2000, p. 58-63.
123. MUNDAY, P. E., et autres. « Role of type specific herpes simplex virus serology in the diagnosis and management of genital herpes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 74, n° 3, juin 1998, p. 175-178.

124. NADELMAN, C. M. et V. D. NEWCOMER. « Herpes simplex virus infections. New treatment approaches make early diagnosis even more important », *Postgraduate Medicine*, vol. 107, n° 3, mars 2000, p. 189-200.
125. NADER, S. N. et C. G. PROBER. « Herpesvirus infections of the vulva », *Seminars in Dermatology*, vol. 15, 1996, p. 8-16.
126. NAHMIAS, A. J., F. K. LEE, et S. BECKMAN-NAHMIAS. « Sero-epidemiological and – sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplement*, vol. 69, 1990, p. 19-36.
127. NEINSTEIN, L. S., J. GOLDENRING, et S. CARPENTER. « Nonsexual transmission of sexually transmitted diseases: an infrequent occurrence », *Pediatrics*, vol. 74, n° 1, juillet 1984, p. 67-76.
128. NEWTON, E. A. C., et J. M. KUDER. « A model of the transmission and control of genital herpes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 27, 2000, p. 363-370.
129. OH, J. O., et autres. « oculogenital transmission of type 2 herpes simplex virus in adults », *Survey of Ophthalmology*, vol. 21, n° 2, septembre-octobre 1976, p. 106-109.
130. PAPP, K. Diagnostic des infections herpétiques. *Le Clinicien*, Supplément, 2000, p. 5-7.
131. PATEL, R. et A. STRAND. « Patient attitudes to genital herpes disease, diagnosis and therapy », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001,
132. PATEL, R., et autres. « 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.
133. PATEL, R., et autres. « Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection : a placebo controlled study of once daily therapy », *Genitourinary Medicine*, vol. 73, 1997a, p. 105-109.
134. PATEL, R., F. M. COWAN, et S. E. BARTON. « Advising patients with genital herpes », *British Medical Journal*, vol. 314, 1997b, p. 85-86.
135. PATRICK, D. M., et autres. « Antenatal seroprevalence of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) in Canadian women : HSV-2 seroprevalence increases throughout the reproductive years », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, n° 7, juillet 2001, p. 424-428.
136. PERSSON, K., et autres. « Decline of herpes simplex virus type 2 and chlamydia trachomatis infections from 1970 to 1993 indicated by a similar change in antibody pattern », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 1995;27:195-9
137. PLISKIN, K. L. « Vagina dentata revisited: gender and asymptomatic shedding of genital herpes », *Culture Mededical Psychiatry* 1995;19:479-501

138. « Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure –June 1, 1984-June 30, 1993 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 42, n° 41, octobre 1993, p. 806-809.
139. PROBER, C. G. « Herpes simplex infections in pregnancy. Preventing neonatal herpes infections », dans S. L. Sacks (sous la dir. de), *Clinical management of herpes viruses*. Amsterdam, IOS Press, 1995, p. 87-98.
140. PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE. *Disease facts. Genital herpes simplex information*, Royaume-Uni, 1999, disponible à : <http://www.phls.co.uk/facts/private/herp-inf.htm>
141. QUTUB, M., et autres. « Genital herpes in pregnancy : is screening cost-effective? », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 12, n° 1, janvier 2001, p. 14-16.
142. RANDOLPH, A. G., R. M. HARTSHORN et A. E. WASHINGTON. « Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: A cost-effectiveness analysis », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 88, n° 4, partie 1, octobre 1996, p. 603-610.
143. RIBES, J. A., et autres. « Comparative performance of herpes simplex virus type 1-specific serologic assays from MRL and Meridian Diagnostics », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, n° 3, mars 2002, p. 1071-1072.
144. RICHARDSON, B. A., et autres. « Evaluation of a low-dose nonoxynol-9 gel for the prevention of sexually transmitted diseases: a randomised clinical trial », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, n° 7, juillet 2001, p. 394-400.
145. RODDY, R. E., et autres. « Effect of nonoxynol-9 gel on urogenital gonorrhoea and chlamydial infection: a randomized controlled trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 9, mars 2002, p. 1117-1122.
146. ROEST, R. W., et autres. « Prevalence and association between herpes simplex virus types 1 and 2-specific antibodies in attendees at a sexually transmitted disease clinic », *International Journal of Epidemiology*, vol. 30, n° 3, juin 2001, p. 580-589.
147. ROMANOWSKY, B. « Excrétion virale asymptomatique », *Le Clinicien*, suppl. 2000, p. 8-9.
148. ROSENTHAL, S. L., et autres. « Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 and cytomegalovirus in adolescents », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 24, 1997, p. 135-139.
149. ROTTINGEN, J. A. et G. P. GARNETT. « Modelling the impact of HSV-2 infections on the spread of HIV », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
150. RUDNICK, C. M., et G. S. HOEKZEMA. « Neonatal herpes simplex virus infections », *American Family Physician*, vol. 65, n° 6, mars 2002, p. 1138-1142.
151. SACKS, S. L., et autres. « Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes », *Journal of the American Medical Association*, vol. 276, n° 1, juillet 1996, p. 44-49.

152. SANTÉ CANADA. *Lignes directrices canadiennes pour les MTS*, Direction générale de protection de la santé, Santé Canada, Ottawa, 1998, p 184-192.
153. SCHACKER, T., et autres. « Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1 – infected men », *Jurnal of the American Medical Association*, vol. 280, n° 1, juillet 1998a, p. 61-66.
154. SCHACKER, T., et autres. « Frequency of symptomatic and aymptomtic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men », *The Journal of Infectious diseases*, vol. 178, n° , décembre 1998b, p. 1616-1622.
155. SCHINAZI, R. B. « Strategies to control the genital herpes epidemic », *Mathematical Biosciences*, vol. 159, n° 2, juillet 1999, p. 113-121.
156. SCHMID, D. S., et autres. « Limits in reliability of glycoprotein G-based type-specific serologic assays for herpes simplex virus types 1 and 2 », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, 1999, p. 376-379.
157. SCHOMOgy, M., A. WALD et L. COREY. « Herpes simplex virus-2 infection », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 12, n° 1, mars 1998, p. 47-61.
158. SCOTT, L. L. « Prevention of perinatal herpes: prophylactic antiviral therapy? *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 42, 1999, p. 134-148.
159. SCOTT, L. L. « Perinatal herpes : Current status and obstetric management strategies », *Pediatric Infectious Diseases Journal*, vol. 14, n° 9, septembre 1995, p. 827-832.
160. SCOTT, L. L. et J. ALEXANDER. « Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy », *American Journal of Perinatology*, vol. 15, n° 1, janvier 1998, p. 57-62.
161. SCOTT, L. L., et autres. « Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery », *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 10, n° 2, 2002, p. 71-77.
162. SCOTT, L. L., et autres. « Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 87, n° 1, janvier 1996, p. 69-73.
163. SCOULAR, A., G GILLESPIE, et W. F. CARMAN. « Poymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 78, n° 1, février 2002, p. 21-25.
164. SELIN, L. K., G. W. HAMMOND, et F. Y. AOKI. « Neonatal herpes simplex virus infection in Manitoba, 1980 to 1986, and implications for preventive strategies », *Pediatric Infectious Diseases Journal*, vol. 7, n° 10, octobre 1988, p. 733-734.
165. SEVERSON, J. L. et S. K. TYRING. « Relation between herpes simplex viruses and human immunodeficiency virus infections », *Archives of Dermatology*, vol. 135, n° 11, novembre 1999, p. 1393-1397.

166. SHERMAN, S., J. GROSSHANS et L. JOLLEY. « Insights into the long-term acceptance of genital herpes : A qualitative study », *2002 STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé n° P191.
167. SIEGEL, D., et autres. « Prevalence and correlates of herpes simplex infections. The population-based AIDS in multiethnic neighborhoods study », *Journal of the American Medical Association*, vol. 268, 1992, p. 1702-1708.
168. SLOMKA, M. J. « Seroepidemiology and control of genital herpes: the value of type specific antibodies to herpes simplex virus », *Communicable Diseases Report*, vol. 6, 1996, p. R41-R45.
169. SLOMKA, M. « Current diagnostic techniques in genital herpes : Their role in controlling the epidemic », *Clinical Laboratory*, vol. 46, n° 11-12, 2000, p. 591-607
170. SMITH, J. S. et autres. « Herpes simplex virus seroprevalence and associated HSV-2 risk-factors among cytologically normal, middle-aged women from six countries », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001a.
171. SMITH, J. S., et autres. « Population-based herpes simplex virus seroprevalence in seven countries », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001b.
172. SPRUANCE, S. L., et autres. « A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis », *Archives of Internal Medicine*, vol. 156, août 1996, p. 1729-1735.
173. SPRUANCE, S. L., et autres. « Application of a topical immune response modifier, resiquimod gel, to modify the recurrence rate of recurrent genital herpes : A pilot study », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 184, n° 2, juillet 2001, p. 196-200.
174. STANBERRY, L. R. « Control of STDs – the role of prophylactic vaccines against herpes simplex virus », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 74, 1998, p. 391-394.
175. STANBERRY, L. R. et autres. « Glycoprotein-D – adjuvant vaccine to prevent genital herpes », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 21, novembre 2002, p. 1652-1661.
176. STANBERRY, L. R., et autres. « Longitudinal assessment of the acquisition of herpes simplex virus type 2 infection by adolescent girls : implications for vaccine evaluation », *2000 National STD Prevention Conference*, Milwaukee, WI, décembre 2000.
177. STANBERRY, L. R. et S. L. ROSENTHAL. « The epidemiology of herpes simplex virus infections in adolescents », *Herpes*, vol. 6, 1999, p. 12-15.
178. STANBERRY, L. R., et autres. « Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunisation », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 30, 2000, p. 549-566.
179. STAVRAKY, K. M., et autres. « Sexual and socioeconomic factors affecting the risk of past infections with herpes simplex virus type 2 », *American Journal of Epidemiology*, vol. 118, n° 1, 1983, p. 109-121.

180. STEBEN, M. et S. L. SACKS. « Genital Herpes », en : Laboratory Centre for Disease Control. *National Goals for the Prevention and Control of Sexually Transmitted Diseases in Canada*, Santé Canada, novembre 1996. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr/97vol23/natstd/nastde_h.html
181. STEBEN, M. et S. L. SACKS. « Genital herpes: the epidemiology and control of a common sexually transmitted disease », *Canadian Journal of Human Sexuality*, vol. 6, 1997, p. 127-134.
182. STEELE, R. W. « Prevention and therapy of neonatal HSV infection », *Medscape Infectious Diseases*, vol. 4, n° 1, 2002, disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/430261>
183. STRAND, A. « Long-term suppressive therapy for genital herpes in the immunocompetent host », *Herpes*, vol. 6, n° 1, 1999, p. 25-27.
184. STRATTON, K. R., J. S. DURCH, et R. S. LAWRENCE, (sous la dir. de). *Vaccines for the 21st Century : A Tool for Decisionmaking*, Washington, Institute of Medicine, 2001, p.195-205.
185. STRAUS, S. E., et autres. « Effect of oral acyclovir treatment on symptomatic and asymptomatic virus shedding in recurrent genital herpes », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 16, n° 2, avril-juin 1989, p. 107-113.
186. SUCATO, G. et autres. « Evidence of latency and reactivation of both herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 in the genital region », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 177, n° 4, avril 1998, p. 847-854.
187. SULIGOI, B., et autres. « Absence of an effect of herpes simplex virus type 2 infection on HIV disease progression: Data from a cohort of HIV-positive individuals with known date of seroconversion », *AIDS*, vol. 15, n° 1, janvier 2001, p. 133-135.
188. SWANSON, J. M., S. L. DIBBLE et L. CHAPMAN. « A psychoeducational program increased knowledge and decreased sexual risk behaviors in young adults with genital herpes », *Journal of Advanced Nursing*, vol. 29, n° , 1999, p. 840-851.
189. SWANSON, J. M., S. L. DIBBLE et K. TROCKI. « A description of the gender differences in risk behaviors in young adults with genital herpes », *Public Health Nursing*, vol. 12, 1995, p. 99-108.
190. Szinnai, G., U. B. SCHAAD et U. HEININGER. « Multiple herpetic whitlow lesions in a 4-year-old girl: case report and review of the literature », *European Journal of Pediatrics*, vol. 160, n° 9, septembre 2001, p. 528-533.
191. TABOULET, F., B. HALIOUA, et J. E. MALKIN. « Quality of life and use of health care among people with genital herpes in France », *Acta Dermato-venereologica*, vol. 79, n° 5, septembre 1999, p.380-384.
192. TÉTRAULT, I. et G. BOIVIN. « Recent advances in management of genital herpes », *Canadian Family Physician*, vol. 46, août 2000, p. 1622-1629.

193. THIN, R. N. « Diagnostic of genital herpes simplex infections », Dans P. Elsner et A. Fishermann (sous la dir de) *Sexually transmitted diseases. Advances in diagnosis and treatment. Current Problems in Dermatology*, Basel, Karger, vol 244, 1996, p. 50-56.
194. TIMONEN, P. et J. PAAVONEN. « Suppressive therapy for recurrent genital herpes is underused », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI, Berlin, 24-27 juin 2001*.
195. TOOKEY, P. et C. S. PECKHAM. « Neonatal herpes simplex virus infection in the British Isles », *Paediatrics, Perinatology and Epidemiology*, vol. 10, n° 4, octobre 1996, p. 432-442.
196. TURNER, K., et autres. « Testing asymptomatic individuals for herpes simplex virus type 2 : psychosocial implications », *2002 National STD prevention Conference, San Diego, California, mars 2002*, résumé n° B03F.
197. TURNER, K., et autres. « Herpes simplex virus type 2 seroconversion among persons seeking repeat HIV testing, San Francisco », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI, Berlin, 24-27 juin 2001*.
198. TURNER, K., et autres. « Trends in genital herpes simplex virus infection among San Francisco STD clinic attendees, 1995-1999 », *38th Infectious Diseases Society of America Conference, New Orleans, septembre 2000*, résumé n° 537.
199. TYRING, S. K., et autres. « Vaccines for HPV and HSV: Current status and issues related to implementation », *2002 National STD Prevention Conference, San Diego, California, mars 2002*, résumé n° A3.
200. TYRING, S. K., S. S. CARLTON, et T. EVANS. « Herpes. Atypical clinical manifestations », *Dermatologic Clinics*, vol. 16, n° 4, octobre 1998.
201. U. S. PREVENTIVE TASKFORCE. *Guide to Clinical Preventive Services*, 2^e édition, Washington DC., U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
202. Van BENTHEM, B. H. B., et autres. « Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HIV infected women », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 77, n° 2, avril 2001, p. 120-124.
203. VYSE, A. J., et autres. « The burden of infection with HSV-1 and HSV-2 in England and Wales: implications for the changing epidemiology of genital herpes », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 76, 2000, p. 183-187.
204. WALD, A., et autres. « Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 7, avril 2002, p. 944-948.
205. WALD, A., et autres. « Sexual transmission of genital herpes simplex virus (HSV) : A time-to-event analysis of risk factors associated with rapid acquisition », *2000 National STD Prevention Conference, Milwaukee, WI, décembre 2000*.

206. WALD, A. « New therapies and prevention strategies for genital herpes », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 28, suppl., 1999, p. S4-S13
207. WALD, A. et K. LINK. « Risk of human immunodeficiency virus infection in herpes simplex virus type 2 – seropositive persons : A meta-analysis », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 1885, n° 1, janvier 2002, p. 45-52.
208. WALD, A., et autres. « Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women », *Jurnal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 24, juin 2001a, p. 3100-3106.
209. WALD, A., et autres. « Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment », *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, n° 5, mars 1997a, p. 1092-1097.
210. WALD, A., et autres. « Genital herpes in a primary care clinic. Demographic and sexual correlates of herpes simplex type 2 infections », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 24, n° 3, 1997b, p. 149-155
211. WALD, A., et autres. « Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons », *New England Journal of Medicine*, vol. 342, 2000, p. 844-850.
212. WALD, A., et autres. « Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections », *New England Journal of Medicine*, vol. 333, 1995, p. 770-775.
213. WALD, A., et autres. « Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir », *Annals of Internal Medicine*, vol. 124, n° 1, partie 1, 1996, p. 8-15.
214. WALD, A., et autres. « Detection of herpes simplex virus DNA in semen of men with genital HSV-2 infection », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 26, n° 1, janvier 1999, p. 1-3.
215. WALD, A., et autres. « Natural history of genital herpes type 1 (HSV-1) infection », 39th *Annual Infectious Diseases Society of America Meeting*, octobre 2001b, résumé n° 442.
216. WALD, A., et autres. « Condoms protect men and women against herpes simplex virus type 2 (HSV-2) acquisition », *2002 National STD Prevention Conference*, San Diego, California, mars 2002, résumé n° B09E.
217. WALD, A. « Herpes. Transmission and viral shedding », *Dermatologic Clinics*, vol. 16, n°4, octobre 1998, p. 795-797.
218. WALDHUBER, M. G., et autres. « Detection of herpes simplex virus in genital specimens by type-specific polymerase chain reaction », *International Journal of STD and AIDS*, vol. 10, 1999, p. 89-92.
219. WHITE, P. J. et G. P. GARNETT. « Use of antiviral treatment and prophylaxis is unlikely to have a major impact on the prevalence of herpes simplex virus type 2 », *Sexually Transmitted Infections*, vol. 75, n° 1, février 1999, p. 49-54.

220. WHITLEY, R. J., D. W. KIMBERLIN et B. ROIZMAN. « Herpes simplex viruses », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 26, n° 3, mars 1998, p. 541-555.
221. WHITLEY, R. J., et autres. « A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. Infectious diseases collaborative antiviral study group », *The New England Journal of Medicine*, vol. 324, n° 7, février 1991, p. 444-449.
222. WHITTINGTON, W. L. H., et autres. « Use of a glycoprotein G-gated type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 28, n° 2, février 2001, p. 99-104.
223. WOLF, M. H., et autres. « Clinical and subclinical reactivation of genital herpes virus », *Intervirology*, vol. 45, n° 1, 2002, p. 20-23.
224. XU, F., et autres. « Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988-1994 », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 185, n° 8, avril 2002, p. 1019-1024.
225. XU, F., et autres. « Association between MSM behavior and the seroprevalence of HPV-16 and HSV-2 », *2002 National STD Prevention Conference*, mars 2002, San Diego, California, résumé n° 354.
226. XU, F., et autres. « The joint distribution of herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States, 1988-1994 », *International Congress of Sexually Transmitted Infections of the ISSTD & IUSTI*, Berlin, 24-27 juin 2001.
227. ZEITLIN, L., et K. J. WHALEY. « Microbicides for preventing transmission of genital herpes », *Herpes*, vol. 9, n° 1, mars 2002, p. 4-9.
228. ZIMET, G. D., et autres. « Acceptability of genital herpes immunization. The role of health beliefs and health behaviors », *Sexually Transmitted Diseases*, vol. 24, n° 10, novembre 1997, p. 555-560.