

HERPES GÉNITAL

Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les Maladies Sexuellement transmissibles

Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie

Recommandations pour la pratique clinique du Collège des Gynécologues Obstétriciens Français

- ERRATUM -

Traitement de la primo-infection ou du premier épisode clinique d'herpès génital

Plusieurs essais cliniques randomisés anciens, conduits chez l'homme et chez la femme, en dehors de la grossesse, ont évalué l'intérêt d'un traitement antiviral par aciclovir *per os* contre placebo, en cas d'épisode initial d'herpès génital (1-4). Le traitement consistait en la prise de comprimés d'aciclovir 200mg *per os*, répartis en 5 prises par jour pendant 5, 7 ou 10 jours. Ces quatre essais incluant au total 227 patients ont été repris dans une méta-analyse de la Cochrane (5). Ces études ont montré que le traitement antiviral par aciclovir permettait de réduire la durée des symptômes et/ou des lésions. Cependant, il n'y a aucune étude permettant de comparer les différentes durées de traitement. **Au total, le traitement par aciclovir par comprimés de 200 mg *per os* répartis en 5 prises par jour est à prescrire pour 5 à 10 jours de l'état clinique (plutôt que 7 à 10 jours).**

Seul un essai a évalué l'intérêt du valaciclovir en cas d'épisode initial d'herpès génital (6). Cet essai comparait le valaciclovir *per os* à la dose de 2 comprimés de 500 mg deux fois par jour pendant 10 jours contre l'aciclovir *per os* à la dose de 5 comprimés de 200 mg par jour pendant 10 jours. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras concernant la durée des symptômes, la durée des lésions ou encore la durée d'excrétion virale. Devant cette absence de différence, les auteurs ont conclu à une équivalence mais il faut noter qu'il s'agissait d'un essai de supériorité et non d'équivalence ou de non-infériorité. Le valaciclovir, qui est une prodrogue de l'aciclovir, reste cependant une option qui paraît licite. Concernant la posologie, le choix d'une dose quotidienne de 2 g dans cet unique essai évaluant le valaciclovir dans le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pose question (6). Cette dose de valaciclovir est deux fois supérieure à ce qui est préconisé pour l'aciclovir, alors même que la biodisponibilité du valaciclovir est vraisemblablement meilleure (7, 8). Cependant, compte-tenu du fait que seul cet essai a évalué le valaciclovir dans cette indication, il ne nous paraît pas raisonnable de recommander une posologie différente de celle qui a été évaluée (6). **Au total, la posologie recommandée pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital par valaciclovir est de 1 g deux fois par jour (plutôt que 500 mg deux fois par jour). Comme pour l'aciclovir, la durée de traitement recommandée est de 5 à 10 jours en fonction de l'état clinique (plutôt que systématiquement 10 jours).**

Traitement de la récurrence herpétique en cours de grossesse

Aucune étude n'a été réalisée en cours de grossesse pour évaluer l'efficacité d'un traitement curatif antiviral. L'aciclovir et le valaciclovir ont montré leur efficacité pour réduire la durée et l'intensité des symptômes en cas de récurrence herpétique chez des hommes et des femmes en dehors de la grossesse dans des études randomisées contre

placebo (18,19) (NP2). L'étude de Nilsen et al a comparé l'efficacité d'un traitement par aciclovir oral 200mg 5 fois par jour pendant 5 jours contre placebo chez 85 patients ayant une récurrence herpétique. Le traitement antiviral permettait de réduire la durée médiane de cicatrisation des lésions de 6 à 5 jours ($p < 0,001$). Il permet également de réduire la durée médiane de l'excrétion virale de 2 jours à un jour ($p < 0,001$) (18) (NP2). L'étude de Spruance et al a comparé l'efficacité d'un traitement par valaciclovir oral 500 ou 1000 mg deux fois par jour pendant 5 jours contre placebo chez 987 patients (19) (NP1). La durée médiane des symptômes était de 4,0 jours dans le groupe valaciclovir 500mg 2 fois par jour contre 5,9 jours dans le groupe placebo (OR 1,9 ; 95%CI 1,6-2,3). La durée médiane de l'excrétion virale était de 2 jours dans le groupe valaciclovir contre 4 jours dans le groupe placebo (OR 2,9 ; 95%CI 2,1-3,9). L'efficacité des 2 posologies était équivalente. Le bénéfice du traitement est donc modeste. De plus son efficacité n'est démontrée que s'il est débuté dans les 24h suivant l'apparition de la lésion ou lors des prodromes (18,19) (NP1).

La biodisponibilité orale de l'aciclovir est d'environ 20%, alors que celle du valaciclovir est d'environ 54% (20) (NP3). Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez 20 femmes enceintes à 36SA et a montré qu'un traitement par valaciclovir per os 500mg deux fois par jour permettait d'obtenir une concentration plasmatique d'aciclovir supérieure à celle obtenue par un traitement par aciclovir per os 400mg 3 fois par jour (21) (NP3). Une étude randomisée de supériorité réalisée chez 1200 patients hommes et femmes en dehors de la grossesse présentant un herpès génital récurrent a montré une efficacité équivalente d'un traitement par valaciclovir per os 1000 mg 2 fois par jour pendant 5 jours par rapport à un traitement par aciclovir 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours sur la durée des symptômes et l'excrétion virale (22) (NP2). Une autre étude randomisée de supériorité réalisée chez 739 patients hommes et

femmes en dehors de la grossesse présentant un herpès génital récurrent en dehors de la grossesse, a montré une efficacité équivalente sur la durée des symptômes d'un traitement par valaciclovir per os 500mg deux fois par jour pendant 5 jours à un traitement par aciclovir 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours (23) (NP2).

Des traitements antiviraux courts sur 1 à 3 jours ont été évalués en dehors de la grossesse (24) (NP4). Une étude randomisée contre placebo réalisée chez des hommes et des femmes en dehors de la grossesse a démontré l'efficacité d'un traitement court par valaciclovir pendant 48h pour réduire la durée des symptômes et l'excrétion virale en cas de récurrence d'herpès génital (durée médiane des symptômes 4 jours contre 6 jours, $p < 0.001$) (25) (NP2). Ces schémas d'administration courts n'ont pas été évalués en cours de grossesse et ne disposent pas d'AMM en France.

L'efficacité des traitements locaux tels que l'aciclovir en topique n'a pas été évaluée en cours de grossesse. En dehors de la grossesse, leur efficacité est retrouvée de façon inconstante en cas de récurrence d'herpès génital (26–28) (NP4). Dans une étude randomisée contre placebo menée chez 309 patients présentant un herpès génital récurrent, l'utilisation d'un traitement local par aciclovir initié dès l'apparition des premiers symptômes ou prodromes a montré une réduction de la durée de l'excrétion virale chez les 62 femmes traitées par rapport aux 71 femmes recevant le placebo (1,1 jours versus 2,0 jours, $p = 0.04$), mais n'a pas montré de réduction de la durée ou de l'intensité des symptômes (26) (NP3). Dans l'étude de Corey et al, l'aciclovir en topique a été évalué contre placebo chez 111 patients présentant un herpès génital récurrent. Une réduction de l'excrétion virale a été observée 0.8 jours versus 1.7 jours ($p < 0.001$). Une réduction de la durée des symptômes a été observée chez les 66 hommes inclus, mais n'a pas été retrouvée chez les 45 femmes incluses (28) (NP3).

Au total : il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement antiviral sur la symptomatologie en cas de récurrence d'herpès génital pendant la grossesse. Un traitement antiviral par aciclovir ou valaciclovir peut être proposé pour réduire la durée et l'intensité des symptômes devant des prodromes ou une récurrence d'herpès génital dans les 24 heures suivant le début de l'éruption chez une femme enceinte très invalidée par ses symptômes (Grade C). Néanmoins le bénéfice du traitement est modeste avec une réduction de la durée de l'excrétion virale et de la durée des symptômes de 1 à 2 jours (NP3).

Le valaciclovir pourra être préféré en raison de sa simplicité d'utilisation, bien que les données d'innocuité soient plus nombreuses avec l'aciclovir (Accord professionnel). Le traitement consiste en de l'aciclovir à raison de 1cp à 200 mg *per os* 5 fois par jour pendant 5 jours, ou du valaciclovir à raison de 1cp à 500mg *per os* 2 fois par jour pendant 5 jours (Grade C).

Traitement antiviral prophylactique en cas de grossesse

Au-delà du traitement initial d'une primo-infection herpétique, un traitement antiviral prophylactique a pour objectif principal de réduire le risque de survenue d'une récurrence au moment du travail et donc la réalisation d'une césarienne prophylactique. Un seul essai randomisé contre placebo, publié par Scott *et al.* en 1996, a évalué l'intérêt d'un traitement antiviral prophylactique pendant la grossesse à la suite d'une primo-infection ou d'une infection initiale non primaire (9). Cet essai, qui portait sur 46 patientes ayant présenté un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, a montré qu'un traitement prophylactique par aciclovir 400 mg *per os* trois fois par jour de 36 semaines d'aménorrhée jusqu'à l'accouchement permettait d'éviter le risque de récurrence herpétique au moment de l'accouchement. Une méta-analyse de la Cochrane parue en 2008 a compilé les résultats de 7 essais randomisés évaluant l'intérêt d'un traitement antiviral prophylactique à partir de 36 semaines d'aménorrhée, dont cet essai de Scott *et al.* de 1996 et 6 autres essais portant sur la prophylaxie en cas de récurrence pendant la grossesse (10). Cette étude retrouvait, parmi les 1 249 patientes, une diminution du risque de récurrence au moment de l'accouchement dans le groupe traité ainsi qu'une diminution du risque de césarienne. Les traitements antiviraux étaient de l'aciclovir 400 mg *per os* trois fois par jour, aciclovir 200 mg *per os* quatre fois par jour ou valaciclovir 500 mg *per os* deux fois par jour.

Chez les femmes ayant un épisode de récurrence herpétique en cours de grossesse, il existe également un bénéfice du traitement antiviral prophylactique à partir de 36SA. Parmi les 7 essais contrôlés randomisés de la méta-analyse citée plus haut (10), 5 essais évaluaient l'efficacité de l'aciclovir contre placebo ou contre une absence de traitement et 2 essais évaluaient celle du valaciclovir contre placebo, soit 1249 femmes au total. Aucun cas d'herpès néonatal symptomatique n'a été rapporté parmi les

1249 femmes ayant un antécédent d'herpès génital incluses dans ces 7 études (29). Ces études n'ont donc pas montré de réduction du risque de survenue d'un herpès néonatal chez les femmes ayant un herpès génital récurrent et recevant une prophylaxie antivirale à partir de 36SA (NP2). Cette méta-analyse a cependant montré une réduction des récurrences d'herpès génital à l'entrée en travail chez les femmes recevant une prophylaxie antivirale (RR 0.28, 95% CI 0,18 -0,43) avec 3,8% de récurrences à l'entrée en travail parmi les femmes traitées contre 14,5% parmi les femmes non traitées (NP2). La prophylaxie antivirale réduit donc le risque de césarienne pour herpès génital (RR 0.30, 95% CI 0,20-0,45) avec 3,8% de césariennes pour herpès génital parmi les femmes traitées contre 13,9% parmi les femmes non traitées (NP2). Il faut traiter 10 femmes pour éviter une césarienne pour herpès génital. Dans l'étude de Scott et al de 1996 les femmes incluses avaient un antécédent d'infection primaire en cours de grossesse (30). Dans l'étude de Braig et al (n=288), les femmes incluses avaient au moins une récurrence en cours de grossesse (31) et dans celle de Watts et al (n=170), elles avaient au moins une récurrence dans l'année précédant la grossesse ou en cours de grossesse (32). Dans l'étude de Brockelhurst et al (n=63), dans un des centres ayant réalisé la moitié des inclusions, les femmes incluses devaient avoir au moins une récurrence en cours de grossesse (33) (NP2). Dans l'étude de Andrews et al (n=112), une récurrence en cours de grossesse n'était pas un critère d'inclusion, néanmoins le nombre moyen de récurrence en cours de grossesse était 1,1(+/-1,9) dans le groupe prophylaxie et 1,9 (+/-2,1) dans le groupe placebo (34) (NP2). Dans l'étude de Sheffield et al (n=350), 75% des femmes avaient au moins une récurrence pendant la grossesse et 18% des femmes avaient une primo-infection ou une infection initiale non primaire pendant la grossesse (35) (NP2). Dans l'étude de Scott et al de 2002 (n=234), les femmes étaient incluses quelle que soit la fréquence des récurrences, le nombre moyen de récurrence annuel

était de 2,6 (36) (NP2). La plupart des patientes issues de ces études ayant eu une récurrence en cours de grossesse, il est possible que chez les femmes asymptomatiques pendant toute la grossesse, voire depuis plusieurs années, le bénéfice de la prophylaxie antivirale soit moindre. Il n'existe pas de données dans la littérature pour évaluer le bénéfice de la prophylaxie antivirale chez les femmes n'ayant pas eu de récurrence récente.

Le rationnel de la mise en place d'un traitement antiviral prophylactique à partir de 36 semaines d'aménorrhée vient du fait que la majorité des grossesses monofoétales vont accoucher après 36 semaines d'aménorrhée, 96.2% d'après l'Enquête Nationale Périnatale de 2010 (ENP 2010). En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être initié dès 32 semaines d'aménorrhée en raison du risque majoré d'accouchement prématuré. De même, dans certaines situations à risque important d'accouchement prématuré, le traitement antiviral prophylactique pourrait être initié précocement. Cependant, aucune étude concernant le traitement prophylactique antiviral n'a été conduite dans ces populations spécifiques.

Les sociétés savantes recommandent la prophylaxie antivirale à partir de 36SA et jusqu'à l'accouchement. Pour certaines, toutes les femmes enceintes ayant un antécédent de récurrence herpétique doivent recevoir cette prophylaxie (SOGC, RCOG) (11,12), quelle que soit l'ancienneté du dernier épisode, pour d'autres, seules les femmes ayant un antécédent d'herpès génital récurrent « actif » ou une récurrence en cours de grossesse sont concernées (ACOG, SA) (10,13).

Au total : chez les femmes ayant présenté une infection initiale ou une récurrence pendant la grossesse, bien qu'il n'existe pas de bénéfice démontré du traitement prophylactique pour réduire le risque d'herpès néonatal, il est recommandé de

proposer une prophylaxie antivirale à partir de 36SA afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique (Grade B). Les antiviraux recommandés sont l'aciclovir à la posologie de 400mg 3 fois par jour *per os* ou le valaciclovir à la posologie de 500mg 2 fois par jour *per os* jusqu'à l'accouchement. En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être initié dès 32 semaines d'aménorrhée en raison du risque majoré d'accouchement prématuré (Accord professionnel). De même, dans certaines situations à risque important d'accouchement prématuré, le traitement antiviral prophylactique pourrait être initié précocement (Accord professionnel). Chez les femmes ayant un antécédent d'herpès génital et pour lesquelles le dernier épisode de récurrence est antérieur à la grossesse, le bénéfice du traitement prophylactique n'est pas démontré. Il n'est donc pas recommandé de proposer systématiquement une prophylaxie antivirale aux femmes qui n'ont pas eu de récurrence pendant la grossesse, mais elle sera d'autant plus à considérer que les récurrences étaient récentes et fréquentes avant la grossesse. (Accord professionnel).

RÉFÉRENCES

1. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *The New England journal of medicine*. 1983;308(16):916-21.
2. Kinghorn GR, Abeywickreme I, Jeavons M, Rowland M, Barton I, Al-Hasani G, et al. Efficacy of oral treatment with acyclovir and co-trimoxazole in first episode genital herpes. *Genitourin Med*. 1986;62(1):33-7.
3. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *Jama*. 1984;252(9):1147-51.
4. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikstrom K, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet*. 1982;2(8298):571-3.
5. Heslop R, Roberts H, Flower D, Jordan V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD010684.
6. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sexually transmitted diseases*. 1997;24(8):481-6.
7. de Miranda P, Blum MR. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1983;12 Suppl B:29-37.
8. Soul-Lawton J, Seaber E, On N, Wootton R, Rolan P, Posner J. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(12):2759-64.
9. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD, Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstetrics and gynecology*. 1996;87(1):69-73.
10. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004946.
11. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal S. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2012;41(4):e1-e15.