



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles : herpès génital[☆]

Diagnostic and therapeutic recommendations for sexually transmitted diseases: Genital herpes

**B. Milpied^{a,1}, M. Janier^{b,1}, J. Timsit^{b,1},
N. Spenatto^{c,1}, E. Caumes^{d,1}, O. Chosidow^{e,1,*},
L. Sentilhes^{f,1}, M.-V. Senat^{g,1}, au nom du Groupe
infectiologie dermatologique et infections
sexuellement transmissibles (GrIDIST) de la Société
française de dermatologie et du Collège national des
gynécologues obstétriciens français (CNGOF)**

^a Service de dermatologie, hôpital Saint-André, CHU, 1, rue Jean-Burguet, 33000 Bordeaux, France

^b Centre clinique et biologique des MST, hôpital Saint-Louis, 42, rue Bichat, 75010 Paris, France

^c Pôle santé publique et médecine sociale, service de dermatologie et médecine sociale, hôpital La-Grave, place Lange, TSA 60033, 31059 Toulouse cedex 9, France

^d Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^e Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

[☆] Faisant suite à la publication de l'article « Herpès génital » dans les recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles en novembre 2016, dans les *Annales de Dermatologie (Ann Dermatol Venereol 2016 ;143 :729–733)*, un erratum a été réalisé sous la responsabilité commune de : (1) B. Milpied, M. Janier, J. Timsit, N. Spenato, E. Caumes et O. Chosidow pour la Section MST/SIDA de la Société française de dermatologie (devenue Groupe infectiologie dermatologique et infections sexuellement transmissibles : Gr-IDIST) et (2) L. Sentilhes et M.-V. Senat pour le Collège des gynécologues et obstétriciens français.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.chosidow@aphp.fr (O. Chosidow).

¹ Tous les auteurs ont contribué de manière égale à l'article

<https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.029>

0151-9638/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Milpied B, et al. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles : herpès génital. *Ann Dermatol Venereol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.029>

^f Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^g Marie-Victoire Senat, service de gynécologie-obstétrique, Paris-Sud-université Paris-Saclay, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

Reçu le 28 novembre 2017 ; accepté le 13 juillet 2018

MOTS CLÉS

Herpès génital ;
HSV ;
Femme enceinte ;
Grossesse ;
Aciclovir ;
Valaciclovir

Résumé

Traitement de la primo-infection ou du premier épisode clinique d'herpès génital en cours de grossesse. – Le traitement de la primo-infection ou du premier épisode clinique d'herpès génital est basé sur l'aciclovir oral, 200 mg \times 5/j pendant 5 à 10 jours en fonction de l'état clinique. Concernant le valaciclovir, la posologie recommandée est de 1 g \times 2 jours avec une durée de traitement identique à celle proposée pour l'aciclovir.

Traitement de la récurrence herpétique en cours de grossesse. – 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. Le traitement antiviral par aciclovir ou valaciclovir peut cependant être proposé devant une symptomatologie le justifiant (durée et intensité des symptômes). Le valaciclovir pourra être préféré (efficacité d'utilisation même si les données d'innocuité sont plus nombreuses pour l'aciclovir). Le valaciclovir peut être utilisé à la dose de 1 cp à 500 mg per os deux fois par jour pendant 5 jours.

Traitement antiviral prophylactique en cas de grossesse. – Chez les femmes ayant eu 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 36 SA (semaines d'aménorrhée) afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique. Les antiviraux recommandés sont l'aciclovir à la posologie de 400 mg trois fois par jour per os ou le valaciclovir à la posologie de 500 mg deux fois par jour per os jusqu'à l'accouchement.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Genital herpes;
HSV;
Pregnancy;
Aciclovir;
Valaciclovir

Summary

Treatment of the initial infection or first clinical episode of genital herpes. – An initial infection or first clinical episode of genital herpes is treated with oral aciclovir 200 mg \times 5/d for 5 to 10 days depending on clinical status. The recommended dosage for valaciclovir is 1 g \times 2/d and treatment duration is identical to that for aciclovir.

Treatment of herpes recurring during pregnancy. – There are no studies of the efficacy of antiviral therapy on the symptoms of genital recurring during pregnancy. However, initial antiviral treatment using aciclovir or valaciclovir may be given where warranted by symptoms (i.e. duration and severity of symptoms). Valaciclovir may be used instead (equivalent efficacy but better safety data for aciclovir). Valaciclovir may be given at a dosage of 1 \times 500 mg b.i.d. p.o. for 5 days.

Prophylactic anti-viral treatment during pregnancy. – In female patients presenting an initial infection or infection recurring during pregnancy, although there is no demonstrated benefit for prophylactic treatment in reducing the risk of neonatal herpes, anti-viral prophylaxis is recommended after 36 WA (weeks' amenorrhoea) to limit the need for Caesarean section due to herpetic lesions. The recommended antivirals are aciclovir at a dosage of 400 mg t.i.d. p.o. or valaciclovir at a dosage of 500 mg b.i.d. p.o. until delivery.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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

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 versus placebo, en cas d'épisode initial d'herpès génital [1–4]. Le traitement consistait en la prise de comprimés d'aciclovir 200 mg 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 revue Cochrane avec méta-analyse [5]. Ces études ont montré que le traitement antiviral par aciclovir permettait de réduire la durée des symptômes ou des lésions. Cependant, il n'y a aucune étude permettant de comparer les différentes durées de traitement.

Au total, le traitement oral par aciclovir 200 mg 5 fois par jour est à prescrire pour 5 à 10 jours en fonction 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 versus 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'un essai 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 jour en fonction de l'état clinique (plutôt que systématiquement 10 jour).

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 versus placebo [4,9] (Niveau de Preuve NP2). L'étude de Nilsen

et al. a comparé l'efficacité d'un traitement par aciclovir oral, 200 mg 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 permettait également de réduire la durée médiane de l'excrétion virale de 2 jours à un jour ($p < 0,001$) [4] (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 versus placebo chez 987 patients [9] (NP1). La durée médiane des symptômes était de 4,0 jours dans le groupe valaciclovir 500 mg 2 fois par jour versus 5,9 jours dans le groupe placebo (OR 1,9 ; IC 95 % : 1,6–2,3). La durée médiane de l'excrétion virale était de 2 jours dans le groupe valaciclovir versus 4 jours dans le groupe placebo (OR 2,9 ; IC 95 % : 2,1–3,9). L'efficacité des deux posologies était équivalente. Le bénéfice du traitement est donc modeste. De plus son efficacité n'est démontrée que s'il est commencé dans les 24 h suivant l'apparition de la lésion ou lors des prodromes [4,9] (NP1).

La biodisponibilité de l'aciclovir oral est d'environ 20 %, alors que celle du valaciclovir est d'environ 54 % [7] (NP3). Une étude de pharmacocinétique réalisée chez 20 femmes enceintes à 36 SA a montré qu'un traitement par valaciclovir per os, 500 mg deux fois par jour, permettait d'obtenir une concentration plasmatique d'aciclovir supérieure à celle obtenue par un traitement par aciclovir per os à la posologie de 400 mg 3 fois par jour [10] (NP3). Une étude randomisée de supériorité réalisée chez 1200 patients ayant un herpès génital récurrent, hommes et femmes en dehors d'une grossesse, a montré une efficacité équivalente pour le valaciclovir per os à la posologie de 1000 mg 2 fois par jour pendant 5 jours et pour l'aciclovir per os à la posologie de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours, jugée sur la durée des symptômes et l'excrétion virale [11] (NP2). Une autre étude randomisée de supériorité réalisée chez 739 patients, hommes et femmes ayant 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, 500 mg deux fois par jour pendant 5 jours, et d'un traitement par aciclovir per os, 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours [12] (NP2).

Des traitements antiviraux courts sur 1 à 3 jours ont été évalués en dehors de la grossesse [13] (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 48 h 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, $p < 0,001$) [14] (NP2). Ces schémas d'administration courts n'ont pas été évalués en cours de grossesse et ne disposent pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) 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 inconstante en cas de récurrence d'herpès génital [15–17] (NP4). Dans une étude randomisée contre placebo menée chez 309 patients ayant 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 jour versus 2,0 jours, $p=0,04$), mais n'a pas montré de réduction de la durée ou de l'intensité des symptômes [15] (NP3). Dans l'étude de Corey et al., l'aciclovir en topique a été évalué contre placebo chez 111 patients ayant un herpès génital récurrent. Une réduction de l'excrétion virale a été observée (0,8 jour sous aciclovir versus 1,7 jour sous placebo, $p < 0,001$). Une réduction de la durée des symptômes a été observée chez les 66 hommes inclus, mais pas chez les 45 femmes incluses [17] (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 h suivant le début de l'éruption chez une femme enceinte très handicapée 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 500 mg 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, donc le risque de césarienne prophylactique. Un seul essai randomisé versus 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 [18]. Cet essai, qui portait sur 46 patientes ayant eu 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 une récurrence herpétique au moment de l'accouchement. Une méta-analyse *Cochrane* parue en 2008 a compilé les résultats de sept 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 six autres essais portant sur la prophylaxie en cas de récurrence pendant la grossesse [19]. Cette étude retrouvait, parmi les 1249 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 l'aciclovir 400 mg per os trois fois par jour, l'aciclovir 200 mg per os quatre fois par jour ou le 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 sept essais contrôlés randomisés de la méta-analyse citée plus haut [19], cinq ont évalué l'efficacité de l'aciclovir versus placebo ou absence de traitement et deux celle du valaciclovir versus placebo. Aucun cas d'herpès néonatal symptomatique n'a été rapporté parmi les 1249 femmes ayant un antécédent d'herpès génital inclus dans ces sept études [19]. 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 36 SA (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, IC 95 % : 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, IC 95 % : 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 dix femmes pour éviter une césarienne pour herpès génital. Dans l'étude de Scott et al. en 1996, les femmes incluses avaient un antécédent de primo-infection en cours de grossesse [18]. Dans l'étude de Braig et al. ($n=288$), les femmes incluses avaient au moins une récurrence en cours de grossesse [20] 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 [21]. 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 [22] (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 récurrences en cours de grossesse était $1,1 (\pm 1,9)$ dans le groupe prophylaxie et $1,9 (\pm 2,1)$ dans le groupe placebo [10] (NP2). Dans l'étude de Sheffield et al. ($n=350$), 75 % des femmes avaient au moins une récurrence pendant la grossesse et 18 % avaient une primo-infection ou une infection initiale non primaire pendant la grossesse [23] (NP2). Dans l'étude de Scott et al. en 2002 ($n=234$), les femmes étaient incluses quelle que soit la fréquence des récurrences ; le nombre annuel moyen de récurrences était de 2,6 [24] (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 monofœtales vont accoucher après 36 semaines d'aménorrhée, 96,2 % d'après l'Enquête nationale périnatale de 2010 [25]. En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être commencé 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 36 SA et jusqu'à l'accouchement. Pour certaines, toutes les femmes enceintes ayant un antécédent de récurrence herpétique doivent recevoir cette prophylaxie (SOGC, société des obstétriciens et gynécologues du Canada ; RCOG, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) [26,27] 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, *American College of Obstetricians and Gynecologists, SA, South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice*) [28,29].

Au total, chez les femmes ayant eu 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 36 SA afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique (Grade B). Les antiviraux recommandés sont l'aciclovir à la posologie de 400 mg 3 fois par jour per os ou le valaciclovir à la posologie de 500 mg 2 fois par jour per os jusqu'à l'accouchement. En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être commencé 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 commencé 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).

Déclaration de liens d'intérêts

Brigitte Milpied, Michel Janier, Joëlle Timsit, Nathalie Spenatto, Eric Caumes et Marie-Victoire Senat déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Olivier Chosidow : GSK (consultant 2016–2017 pour GSK [alitrétinoïne], société AADISS [rapport sur les antiviraux en 2017]).

Loïc Sentilhes déclare être consultant pour le laboratoire Ferring.

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. *N Engl J Med* 1983;308:916–21.
- [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;62:33–7.
- [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;252:1147–51.
- [4] Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikström K, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982;2:571–3.
- [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;30(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. *Sex Transm Dis* 1997;24:481–6.
- [7] de Miranda P, Blum MR. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1983;12:29–37.
- [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;39:2759–64.
- [9] Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 1996;156:1729–35.
- [10] Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valaciclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:774–81.
- [11] Tyring SK, Douglas JM, Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valaciclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 1998;134:185–91.
- [12] Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus acyclovir in patient-initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double-blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourin Med* 1997;73:110–6.
- [13] Tyring S, Richwald G, Hamed K. Single-day therapy: an expert opinion on a recent development for the episodic treatment of recurrent genital herpes. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:1–3.
- [14] Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:944–8.
- [15] Luby JP, Gnann JW, Alexander WJ, Hatcher VA, Friedman-Kien AE, Klein RJ, et al. A collaborative study of patient-initiated treatment of recurrent genital herpes with topical acyclovir or placebo. *J Infect Dis* 1984;150:1–6.
- [16] Corey L, Nahmias AJ, Guinan ME, Benedetti JK, Critchlow CW, Holmes KK. A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1982;306:131–9.
- [17] Corey L, Benedetti JK, Critchlow CW, Remington MR, Winter CA, Fahnlander AL, et al. Double-blind controlled trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *Am J Med* 1982;73:326–34.
- [18] Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996;87:69–73.
- [19] 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 [Hollier LM, editor].

- [20] Braig S, Luton D, Sibony O, Edlinger C, Boissinot C, Blot P, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96:55–8.
- [21] Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:836–43.
- [22] Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, et al. A randomised placebo-controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:275–80.
- [23] Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:141–7.
- [24] Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002;10:71–7.
- [25] 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. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;41:e1–15.
- [26] Money D, Steben M, Infectious Diseases Committee. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(6):514–9.
- [27] RCOG. Management of genital herpes in pregnancy. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/genital-herpes/>.
- [28] ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1489–98.
- [29] Version control and change history Clinical Guideline Herpes Simplex Virus (HSV) Infection in Pregnancy. <http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/91b9ab004ee4825781368dd150ce4f37/genital+herpes+simplex+infection+in+pregnancy.27042016.pdf>.