
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'herpès génital

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Prise en charge thérapeutique du patient atteint d'herpès génital
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
Objectif(s)	Actualisation de la prise en charge du patient atteint d'herpès génital
Cibles concernées	<p>Patients concernés par le thème : adulte (≥ 18 ans) immunocompétent et immunodéprimé ; femme enceinte, enfant et adolescent (≥ 12 ans). L'herpès néonatal ne faisait pas parti des critères d'inclusion de ces recommandations.</p> <p>Professionnels concernés par le thème : professionnels de santé (dermatologues, médecins généralistes, urgentistes, gynécologues, pédiatres, sage-femmes, oncologues, néphrologues, internistes, infectiologues, infirmiers, ...), centres de dépistage des infections sexuellement transmissibles, associations de patients et tout autre professionnel de santé concerné par la prise en charge de patients présentant un herpès génital.</p> <p>Ces recommandations concernent les professionnels qui exercent à l'hôpital, en clinique, en secteur libéral et en milieu associatif.</p>
Demandeur	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) Maladies infectieuses émergentes
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS MIE), Dr Sébastien Fouéré (CNS, ANRS MIE), Pr Antoine Bertolotti (CNS, ANRS MIE), M Alexandre Pitard (HAS)
Recherche documentaire	M Aurélien Dancoisne (HAS)
Auteurs	Léa Lothmann, Elisa Joly, Kevin Diallo, Sébastien Fouéré, Sébastien Hantz, Antoine Bertolotti
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail

Validation	14 novembre 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – novembre 2024 – ISBN : 978-2-11-172686-4

Sommaire

Préambule	9
1. Quel est le traitement de la primo-infection herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?	14
1.1. Quel est le traitement de la primo-infection chez l'adulte immunocompétent ?	14
1.1.1. Traitement per os	14
1.1.1.1. Aciclovir	14
1.1.1.2. Valaciclovir	27
1.1.1.3. Famciclovir	34
1.1.2. Traitement topique	38
1.1.2.1. Aciclovir	38
1.1.3. Traitement intra-veineux	45
1.1.3.1. Aciclovir	46
1.1.4. Autres traitements	53
1.2. Quel est le traitement de la primo-infection chez la femme enceinte ?	66
1.2.1. Aciclovir	68
1.2.2. Valaciclovir	72
1.3. Quel est le traitement de la primo-infection chez le patient immunodéprimé ?	76
1.3.1. Quel est le traitement de la primo-infection chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?	76
1.3.1.1. Traitement per os	77
1.3.1.2. Traitement intra-veineux	91
1.3.2. Quel est le traitement de la primo-infection chez les autres patients immunodéprimés ?	93
1.3.2.1. Traitement per os	94
1.3.2.2. Traitement intra-veineux	100
2. Quel est le traitement de la récurrence herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?	106
2.1. Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez l'adulte immunocompétent ?	107
2.1.1. Traitement per os	107
2.1.1.1. Aciclovir	107
2.1.1.2. Valaciclovir	120
2.1.1.3. Famciclovir	137
2.1.2. Traitement topique	153
2.1.2.1. Aciclovir	153
2.1.3. Autres traitements	158

2.2.	Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez la femme enceinte ?	169
2.2.1.	Aciclovir	171
2.2.2.	Valaciclovir	174
2.3.	Quel est le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé ?	177
2.3.1.	Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?	177
2.3.1.1.	Aciclovir	178
2.3.1.2.	Valaciclovir	186
2.3.1.3.	Famciclovir	192
2.3.2.	Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez les autres patients immunodéprimés ?	198
2.3.2.1.	Aciclovir	199
2.3.2.2.	Valaciclovir	202
2.3.2.3.	Famciclovir	204
2.4.	Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent ?	205
2.4.1.	Traitement per os	207
2.4.1.1.	Aciclovir	207
2.4.1.2.	Valaciclovir	228
2.4.1.3.	Famciclovir	246
2.4.2.	Autres traitements	263
2.5.	Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé ?	276
2.5.1.	Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?	276
2.5.1.1.	Aciclovir	276
2.5.1.2.	Valaciclovir	284
2.5.1.3.	Famciclovir	294
2.5.2.	Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez les autres patients immunodéprimés ?	298
2.5.2.1.	Aciclovir	298
2.5.2.2.	Valaciclovir	301
2.5.2.3.	Famciclovir	303
2.6.	Quel est le traitement suppressif chez la femme enceinte ?	304
2.6.1.	Aciclovir	306
2.6.2.	Valaciclovir	320
3.	Quel est le traitement de la résistance aux antiviraux chez le patient immunodéprimé ?	329
3.1.	Quel est le traitement de l'herpès génital chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine et résistant aux antiviraux ?	331
3.1.1.	Traitement intra-veineux	331

3.1.1.1.	Foscarnet	331
3.1.1.2.	Cidofovir	335
3.1.2.	Traitement topique	338
3.1.2.1.	Foscarnet	338
3.1.2.2.	Cidofovir	340
3.1.2.3.	Trifluridine	343
3.1.2.4.	Imiquimod	345
3.1.3.	Traitement per os	348
3.1.3.1.	Brincidofovir	348
3.1.3.2.	Pritelivir	350
3.2.	Quel est le traitement de l'herpès génital chez les autres patients immunodéprimés résistants aux antiviraux ?	351
3.2.1.	Traitement intra-veineux	352
3.2.1.1.	Foscarnet	352
3.2.1.2.	Cidofovir	354
3.2.2.	Traitement topique	356
3.2.2.1.	Cidofovir	356
3.2.2.2.	Trifluridine	358
4.	Cas particuliers :	360
4.1.	Patient insuffisant rénal	360
4.1.1.	Adaptation des posologies pour les traitements intra-veineux	360
4.1.2.	Adaptation des posologies pour les traitements oraux	360
4.1.2.1.	Aciclovir	360
4.1.2.2.	Valaciclovir	361
4.1.2.2.1.	PI et épisode de récurrence	361
4.1.2.2.2.	Traitement préventif de la récurrence	361
4.2.	Enfant et adolescent	361
4.2.1.	Aciclovir	361
4.2.1.1.	Traitement de la PI	362
4.2.1.2.	Traitement curatif de la récurrence	362
4.2.1.3.	Traitement suppressif de la récurrence	363
4.2.2.	Autres traitements	363
5.	Discussion	364
5.1.	Primo-infection non sévère	364
5.1.1.	Chez l'adulte immunocompétent, la femme enceinte et l'immunodéprimé non sévère	364
5.1.2.	Chez l'adulte immunodéprimé sévère	364

5.1.3. Chez l'adulte immunodéprimé sévère résistant à l'aciclovir	365
5.2. Primo-infection sévère	365
5.2.1. Chez l'adulte immunocompétent et immunodéprimé non sévère	365
5.2.2. Chez l'adulte immunodéprimé sévère	366
5.3. Traitement curatif de l'épisode de récurrence	366
5.3.1. Chez l'adulte immunocompétent et immunodéprimé non sévère	366
5.3.2. Chez la femme enceinte	366
5.3.3. Chez l'adulte immunodéprimé sévère	366
5.4. Traitement préventif/suppressif de la récurrence	367
5.4.1. Chez l'adulte immunocompétent	367
5.4.2. Chez l'adulte immunodéprimé non sévère et immunodéprimé sévère	367
5.4.3. Chez la femme enceinte	367
5.5. Limites	368
6. Méthodologie	369
Table des annexes	372
Références bibliographiques	389
Participants	399
Abréviations et acronymes	400

Préambule

Contexte

Epidémiologie

L'herpès simplex virus (HSV) de type 2 est la première cause d'ulcère génital dans de nombreux pays ; l'HSV de type 1, habituellement limité à la sphère orofaciale est désormais retrouvé, de manière croissante au niveau génital (OMS 2016 ; Milpied et al. 2016). Les infections sexuellement transmissibles (IST) représentent un réel problème de santé publique, avec un retentissement important sur la qualité de vie et sont à l'origine de nombreuses maladies.

A l'échelle mondiale, la prévalence des IST virales est élevée. On estime qu'il y a environ 417 millions de personnes infectées par le virus de l'HSV-2 et 219 millions de femmes contaminées par le papillomavirus (OMS 2021).

L'incidence de l'HSV-2 était d'environ 19,2 millions parmi les adultes et adolescents entre 15 et 59 ans dans le monde en 2012 (OMS 2016).

En France, la séroprévalence est élevée en population générale, soit 18% chez la femme et 14% chez l'homme. On observe une stabilité de la prévalence après 35 ans chez la femme et après 45 ans chez l'homme (Etude HERPIMAX 2002).

Les IST responsables d'ulcérations, comme le virus de l'herpès, majorent le risque de transmission et d'acquisition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (OMS 2021).

Les personnes infectées par l'HSV-2 ont approximativement trois fois plus de risque d'être contaminées par le VIH. Les patients co-infectés par le VIH et l'HSV-2 ont également plus de risque de transmettre le VIH à leur partenaire (OMS 2016).

Physiopathologie

L'HSV-2 appartient à la famille des Herpesviridae et à la sous famille des alpha-Herpesvirinae. Les virus du groupe Herpès sont des virus enveloppés, à ADN.

Après l'infection initiale, la primo-infection (PI), une infection latente persiste à vie au niveau de certaines populations cellulaires. Cette latence virale est à l'origine de possibles réactivations ou récurrences.

L'infection est contrôlée par l'immunité à médiation cellulaire, ce qui explique la gravité de ces infections chez les patients immunodéprimés cellulaires tels que les patients greffés ou atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

La particularité de l'HSV-2 est son tropisme neuro-cutané, avec une latence dans les neurones des ganglions sensitifs sacrés ; avec une réactivation au niveau cutané dans les territoires correspondants, une réactivation encéphalique est également possible.

La transmission de l'HSV-2 s'effectue par voie sexuelle à partir de sécrétions contaminées à la surface des muqueuses. La contamination est essentiellement liée à des lésions symptomatiques, mais elle peut avoir lieu lors d'une excrétion virale asymptomatique. Elle est plus importante dans le sens homme-femme (8,9/10 000 actes sexuels) que dans le sens femme-homme (1,5/10 000 actes sexuels). La séropositivité HSV-2 est associée à divers facteurs tels que la précocité des premières relations sexuelles, le faible niveau social et économique, l'infection par le VIH, la multiplicité des partenaires sexuels (Milpied et al. 2016).

Diagnostic

– Clinique

Le diagnostic de l'herpès génital est avant tout clinique. La lésion de départ est principalement une vésicule qui s'étend rapidement dans la région génitale (pénis, méat urétral, scrotum, vulve) et périanales (fesse, anus). La confluence de ces lésions primaires donne lieu à des ulcérations génitales.

La PI correspond au premier contact avec le virus de l'HSV et s'accompagne d'une séroconversion. Elle est le plus souvent asymptomatique mais peut s'associer à des symptômes en moyenne 7 jours après le premier contact.

Elle est plus fréquemment symptomatique et sévère chez la femme avec une vulvite aigue œdémateuse, érosive et hyperalgique associée à un risque de rétention aigue d'urine. L'herpès peut atteindre le col de l'utérus mais les lésions cervicales sont dans 80% des cas asymptomatiques.

Chez l'homme, la symptomatologie est en générale moins bruyante, plus proche d'un épisode de récurrence.

Des symptômes systémiques peuvent être associés (fièvre, myalgie, céphalées) les premiers jours de l'infection.

La PI herpétique génitale peut s'accompagner d'une atteinte rectale et/ou anale, majoritairement chez la femme.

Chez le patient immunodéprimé, la PI est fréquemment plus sévère et prolongée avec des ulcérations qui persistent et s'étendent en l'absence de traitement.

L'évolution des lésions herpétiques dure une à deux semaines. Les lésions disparaissent sans laisser de cicatrice. Il persiste un haut risque de contagiosité jusqu'à la cicatrisation des lésions.

La récurrence de l'herpès génital est définie par la réactivation cutanée de l'infection latente localisée dans les ganglions sensitifs sacrés. Elle est favorisée par divers facteurs (fièvre, stress, menstruation, effet mécanique des rapports sexuels...).

La présentation clinique est moins bruyante que la PI et de durée, plus courte, d'environ 5 jours. Des prodromes (hypoesthésie, prurit, brûlures) sont fréquents dans les 24H qui précèdent l'éruption.

Cliniquement, on observe un bouquet vésiculo-pustuleux, évoluant vers des érosions. Le siège de la récurrence est en général fixe pour un même patient. La présentation clinique peut-être moins typique avec des fissures, œdème vulvaire isolé ou discrètes érosions.

– Différentiel

Il est important de ne pas méconnaître d'autres étiologies d'ulcères génitaux tels que la syphilis ou le chancre mou (OMS 2021). Un bilan complet à la recherche de toutes les IST est à prescrire, dans les suites du diagnostic d'un herpès génital.

– Biologique

Il est recommandé seulement dans certaines situations cliniques : présentations atypiques avec complications extra-génitales ou pour éliminer un diagnostic différentiel.

La méthode diagnostique de référence depuis 2019 est la polymérase chain reaction (PCR). Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90%. Elle est réalisée à partir d'un écouvillon prélevé au niveau de la lésion clinique.

La culture virale, autrefois méthode de référence, est moins sensible que la PCR. Si elle est mise en oeuvre, les résultats négatifs seront à interpréter avec prudence en raison de sa faible sensibilité (Johnston et al. 2022).

Concernant la sérologie, elle identifie les sujets porteurs d'anticorps HSV. Elle n'est pas adaptée au diagnostic d'une lésion clinique mais permet de préciser le statut immunitaire du patient (Milpied et al. 2016).

La sérologie spécifique de type permet de distinguer les anticorps anti HSV-1 et HSV-2. Elle n'est pas recommandée en routine chez les patients asymptomatiques dans un but de dépistage. Cependant, elle peut être une aide au diagnostic dans certaines situations :

- antécédent d'herpès génital ou de lésions atypiques lorsque les méthodes de diagnostic direct par PCR et culture sont négatives,
- chez le partenaire asymptomatique d'un patient atteint d'un herpès génital. Elle présente l'intérêt d'identifier les couples sérodiscordants ou séro-concordants et de leur délivrer des informations et des conseils adaptés vis-à-vis du risque de transmission (Patel et al. 2017).

En ce qui concerne le cas particulier de la femme enceinte, la sérologie peut être une aide au diagnostic en l'absence d'antécédent d'herpès chez la femme mais en présence d'antécédent chez le partenaire afin d'identifier les situations à risque de transmission. La sérologie se discute chez la femme enceinte asymptomatique avec antécédents de lésions génitales (Le Goff et al. 2008).

En somme, le diagnostic de l'herpès reste dans un premier temps clinique. Dans certaines situations on peut avoir recours en première intention à l'amplification génique de l'ADN viral (PCR), ou réaliser une culture cellulaire.

La sérologie ne remplace pas le diagnostic direct, mais peut être une aide pour le diagnostic et le dépistage individuel de l'herpès génital dans certaines situations de pratique courante.

Traitement

Le traitement de l'herpès génital, chez l'adulte immunocompétent, repose sur trois anti-viraux dont l'efficacité a été démontrée, qui sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir. L'aciclovir est commercialisé sous forme IV, orale et topique. Le valaciclovir et le famciclovir sont des prodrogues, qui n'existent que sous forme orale.

D'un point de vue pharmacologique, leur action est virostatique en limitant la phase de prolifération virale. Ils sont tous inhibiteurs de l'ADN polymérase virale. La première phosphorylation est assurée par une thymidine kinase (TK) virale. Une résistance aux antiviraux peut apparaître en cas de traitement prolongé, en particulier chez le patient immunodéprimé avec des mutants résistants qui altèrent l'affinité de la TK.

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir ont été étudié et approuvé par l'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA).

Ils sont indiqués pour traiter la PI herpétique, l'épisode de récurrence et ont leur place également en prévention des épisodes de récurrence (Johnston et al. 2022). Ils n'empêchent pas l'établissement ou la poursuite de l'infection latente.

Chez le patient immunodéprimé présentant une résistance complète à l'aciclovir, d'autres traitements existent. Ce sont des traitements administrés par voie intra-veineuse (IV) tels que le foscarnet et le cidofovir. Il existe également des traitements topiques : foscarnet, cidofovir, imiquimod, trifluridine.

Médico-économique

Sur le plan médico-économique, les données actuelles sur les soins de santé et leur coût, concernent surtout des pays avec un niveau de revenu élevé. La majorité des études ont été conduites avant 2010 avec des résultats très hétérogènes. D'autres recherches, notamment dans les pays en voie de développement sont nécessaires afin de pouvoir mieux appréhender l'impact économique de l'infection par l'HSV.

Enjeux

Enjeux pour les patients

Améliorer le traitement de l'herpès génital par une prise en charge adaptée permet de diminuer le retentissement physique et psychologique de cette pathologie.

Enjeux de santé publique

Améliorer le traitement de l'herpès génital peut contribuer à diminuer la morbi-mortalité de cette pathologie, à en réduire la transmission et donc, à terme, l'incidence.

Patients concernés par ces recommandations :

Ces recommandations pour la prise en charge de l'herpès génital concernent les adultes (≥ 18 ans) immunocompétents et immunodéprimés, les femmes enceintes, les enfants et adolescents (≥ 12 ans).

L'herpès néonatal ne faisait pas partie du périmètre de ces recommandations.

Professionnels concernés par ces recommandations :

Dermatologues, médecins généralistes, urgentistes, gynécologues, pédiatres, sage-femmes, oncologues, néphrologues, internistes, infectiologues, infirmiers, ... Mais aussi les centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des IST (CeGIDD), les associations de patients et tout autre professionnel de santé concerné par la prise en charge de patients présentant un herpès génital.

Ces recommandations concernent les professionnels qui exercent à l'hôpital, en clinique, en secteur libéral ou en centres associatifs.

Objectifs de la recommandation :

Actualiser les connaissances sur le traitement de l'herpès génital.

Questions :

1. Quel est le traitement de la primo-infection herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?
2. Quel est le traitement curatif de l'épisode de récurrence d'herpès génital chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?
3. Quel est le traitement préventif de l'épisode de récurrence d'herpès génital chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?
4. Quel est le traitement de l'herpès génital chez le patient immunodéprimé résistant à l'aciclovir ?
5. Quel est le traitement de l'herpès génital chez l'adolescent ?

La santé sexuelle est un tout, et le diagnostic d'infection sexuellement transmissible peut être traumatisant. Le traitement médicamenteux d'une infection sexuellement transmissible ne saurait résumer sa prise en charge.

Le patient atteint d'un herpès génital doit bénéficier des conseils appropriés en matière de prévention de toutes les IST, des violences sexuelles et de la grossesse, et se voir proposer, le cas échéant, une orientation facilitée vers des dispositifs tels que la PrEP, les traitements post exposition, ou les centres d'orthogénie. On y ajoutera lorsque c'est adapté une proposition d'aide à la notification au partenaire.

1. Quel est le traitement de la primo-infection herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?

La PI correspond au premier contact avec le virus de l'herpès simplex virus et s'accompagne le plus fréquemment d'une séroconversion. Son diagnostic est avant tout clinique devant la présence d'ulcérations génitales.

1.1. Quel est le traitement de la primo-infection chez l'adulte immunocompétent ?

1.1.1. Traitement per os

1.1.1.1. Aciclovir

Huit essais cliniques randomisés (ECR), dix guidelines et une méta-analyse ont étudié le traitement par aciclovir per os chez l'adulte immunocompétent présentant une PI herpétique génitale.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
A. Wald 1994	Aciclovir 800 mg x5/J (4g/j) versus 200 x5 /j (1g/j) Durée : 10 jours	87(87)	Durée moyenne des lésions : - Groupe forte dose : 11 j - Groupe standard dose : 10 j	Durée de l'excrétion virale : - Groupe forte dose : 3 j - Groupe standard dose : 3 j	Pas d'effets indésirables rapportés	Faible A	Pas de différence significative dans la durée des symptômes entre les fortes posologies d'aciclovir et le schéma « standard » L'aciclovir à la posologie de 4 g/j n'est pas recommandé dans le traitement de la PI par le virus de l'herpès au niveau

				p > 0,05	Pas de p			génital.
A. Fiddian 1982	P. Aciclovir 200 mg x5/j Versus Placebo Durée : 5 jours	29 (24)	Temps moyen de guérison : - Groupe aciclovir : 5,5 j - Groupe placebo : 11 j p < 0,01	Durée de l'excrétion virale : - Groupe aciclovir : 1 j - Groupe placebo : 8 j p<0,001	Pas d'effets indésirables rapportés.	Intermédiaire B	Les résultats sont significatifs et témoignent de l'efficacité clinique et biologique de l'aciclovir per os à la posologie de 200 mg x5/j pendant 5 jours, dans le traitement de la PI herpétique génitale.	
A. Nilsen 1982	E. Aciclovir 200 mg x5/j Versus placebo Durée : 5 jours	31 (31)	Durée moyenne de guérison : - Placebo : 11 jours - Aciclovir : 6 Jours p <0,01	Durée de l'excrétion virale : - Placebo : 13 jours - Aciclovir : 1 Jour p<0,001	Pas d'effets indésirables décrits.	Intermédiaire B	Les résultats sont significatifs et témoignent de l'efficacité de l'aciclovir per os à la posologie de 200 mg x5/j dans le traitement de la PI herpétique génitale.	
K.H. Fife, 1997	Valaciclovir 1000mg x2/J Versus Aciclovir 200mg x5/J Durée : 10 jours	643 (643)	Guérison clinique : - Groupe valaciclovir : 9 jours - Groupe aciclovir : 9 jours HR = 1,08 (IC = 0,92-1,27) p = 0.35	Durée de l'excrétion virale : - Groupe valaciclovir : 3 jours - Groupe aciclovir : 3 jours HR = 1 IC = 0,8-1,18 p= 0,9	Pas de d'effets indésirables graves. Pas de différence entre les deux groupes de traitement	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 1g x2/j présente une efficacité clinique et biologique comparable à celle de l'aciclovir 200 mg x5/j , avec des résultats significatifs. La tolérance des deux traitements est également comparable. Il est intéressant d'utiliser le valaciclovir afin d'améliorer l'observance en diminuant la fréquence des prises.	

A.Mindel 1986	Aciclovir 200 mg x 5/j pendant 5 jours puis 200 mg x4/j pendant 42 jours	60 (60)	Guérison clinique - Aciclovir 42 j : 11 j - Aciclovir 5 j : 11 j p>0,05	Excrétion virale - Aciclovir 42 j : 3 j - Aciclovir 5 j : 4 j p>0,05	Pas d'effet indésirable sévère rapporté dans le groupe traitement au long cours par aciclovir.	Elevé B	<p>Cette étude compare le traitement de la PI herpétique chez la femme, avec une thérapie courte par aciclovir sur 5 jours versus une thérapie longue sur 42 jours.</p> <p>La durée de guérison est identique dans les deux groupes avec des résultats non significatifs.</p> <p>Il n'y a pas de bénéfice clinique à prolonger le traitement de la PI au-delà de 5 jours.</p> <p>La durée de l'excrétion virale est similaire dans les deux groupes avec des résultats non significatifs.</p> <p>Il n'y a pas de bénéfice biologique à prolonger le traitement de la PI au-delà de 5 jours.</p> <p>Le seul intérêt à prolonger le traitement est de diminuer la fréquence des récurrences ultérieures pendant la période de traitement, soit sur 42 jours.</p> <p>Ce bénéfice n'est pas maintenu à l'arrêt du traitement avec des résultats non significatifs par la suite.</p> <p>Le délai jusqu'au prochain épisode de récurrence est également significativement plus long.</p>
	Versus Aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours Puis placebo		Fréquence des récurrences sur 42 j (n récurrence/ n patient) (Moyenne/mois) - Aciclovir 42 j : 4/30 (0,12) - Aciclovir 5 j : 16/29 (0,76)				
	Durée : 42 jours		p=0,0004 Fréquence des récurrences à 90 jours - Aciclovir 42 j : 18/30 (0,43)				

			<ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir 5 j : 19/29 (0,6) <p>p>0,05</p> <p>Durée moyenne jusqu'à la 1^e récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir 42 j : 66,5 j - Aciclovir 5 j : 24 j <p>p<0,001</p>				<p>Il ne paraît pas indiquer de traiter plus de 5 jours la PI herpétique. L'aciclovir 200 mg x5/j est efficace sur le plan clinique et biologique, sur une durée de 5 jours pour résoudre l'épisode de PI.</p> <p>De plus la fréquence des récurrences ultérieures est en effet diminuée mais seulement pendant la durée de traitement. Il n'y a pas d'influence sur l'histoire naturelle du virus et la fréquence des récurrences ultérieures à long terme.</p>
G.J.Mertz 1984	Aciclovir 200 mg x5/j Versus placebo 10 jours	180 (150)	Durée de guérison : - Aciclovir : 12 j - Placebo : 16 j p< 0,005	Excrétion virale : - Aciclovir : 2 j - Placebo : 9 j p<0,01	Pas d'effet indésirable grave. Tolérance comparable entre les 2 groupes.	Elevé B	L'aciclovir est plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI herpétique génitale à la posologie de 200 mg x5/j. Il permet de diminuer la durée de l'épisode et l'excrétion virale.
Bryson 1983	Aciclovir 200 mg x5/j Versus placebo 10 jours	68 (48)	Durée de guérison : Chez l'homme (n = 17) - Groupe aciclovir : 12 j - Groupe placebo	Excrétion virale Chez l'homme (n = 17) - Groupe aciclovir : 6 j - groupe placebo	Pas d'effet indésirable grave Pas de différence entre les	Elevé B	Les résultats sont significatifs et montrent l'efficacité de l'aciclovir comparativement au placebo, dans le traitement de la PI herpétique chez l'homme et la femme immunocompétent. L'aciclovir 200 mg x5/j sur une durée de 10 jours permet de diminuer la durée de

			bo : 21 j p = 0,05 Chez la femme (n = 31) - Groupe aciclovir : 10 j - Groupe placebo : 16 j p = 0,015	bo : 15 j p = 0,02 Chez la femme (n = 31) - Groupe aciclovir : 4,9 J - Groupe placebo : 14,7 j p = 0,001	deux groupes.		l'épisode de PI ainsi que l'excrétion virale.
G.R.Kinghorn 1986	4 groupes - Aciclovir 200 mg x5/j - placebo - Aciclovir (200mg x5/j) + cotrimoxazole (160/180 mg x2/j) - placebo + Cotrimoxazole Durée : 7 jours	40 (38)	Durée de guérison 1- Efficacité aciclovir + cotrimoxazole - Aciclovir + Cotrimoxazole : 6,1 j - Aciclovir seul : 11,5 j - Placebo + Cotrimoxazole : 14,4 j - Placebo : 11,2 j	Durée de l'excrétion virale 1- Efficacité aciclovir + cotrimoxazole - Aciclovir + Cotrimoxazole : 2,7 j - Aciclovir seul : 1,9 j - Placebo + Cotrimoxazole : 17,3 j - Placebo : 7,7 j	Pas d'effet indésirable décrit.	Intermédiaire B	Concernant l'efficacité de l'aciclovir en association au cotrimoxazole : Les résultats sont significatifs en faveur d'une synergie de l'aciclovir et du cotrimoxazole dans le traitement de la PI herpétique génitale. La durée de guérison est significativement diminuée comparativement aux autres groupes. Les résultats sont à interpréter avec prudence devant le faible effectif de patient et le risque de biais lors de l'allocation du traitement par cotrimoxazole. Concernant l'efficacité du cotrimoxazole seul :

		<p>p = 0,01</p> <p>2 - Efficacité cotrimoxazole</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe co-trimoxazole : 10 j - Groupe sans cotrimoxazole : 11,4 <p>p = 0,09</p> <p>3 - Efficacité aciclovir</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 9 j - Groupe sans aciclovir : 12,5 j <p>p = 0,05</p>	<p>p = 0,001</p> <p>2 - Efficacité cotrimoxazole</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe co-trimoxazole : 10,8 j - Groupe sans cotrimoxazole : 5 j <p>p = 0,09</p> <p>3 - Efficacité aciclovir</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 2,3 j - Groupe sans aciclovir : 11,5 j <p>p < 0,01</p>	<p>Les résultats ne sont pas significatifs.</p> <p>Le cotrimoxazole n'a pas d'influence sur la durée de l'épisode de PI.</p> <p>Concernant l'efficacité de l'aciclovir :</p> <p>Les résultats sont significatifs, l'aciclovir diminue la durée l'épisode de PI et réduit également la durée de l'excrétion virale.</p>
--	--	---	--	--

Tableau 2 : Guidelines

Étude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	400 mg 3x/j ou 200 mg x 5/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indési- rable décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le risque de complication locale et systémique est également majoré, comparativement à la récurrence. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes avec une efficacité similaire (niveau 1A, grade A) Le choix de l'antiviral devrait prendre en compte le coût et la compliance du patient à la thérapeutique. La durée de traitement peut être prolongée en fonction de la réponse clinique
M.C.Ramos 2021 Brésil	- 400mg, 3x/J - 200 mg 5x/j Durée : 7 à 10 Jours	Pas d'effet indési- rable décrit	RIGHT : R=35,0% AGREE II : 4/7	Le traitement indiqué pour traiter une PI est l'aciclovir. Celui-ci est à débiter dès le début des symptômes. La durée de traitement peut être prolongée en fonction de la réponse clinique. Pas de recommandation pour les autres antis viraux.
CDC 2021 Etats-Unis	- 400 mg x3/J Durée : 7–10 jours ** 200 mg x 5/j est autant efficace mais non recom- mandé à cause de la fréquence des	Pas d'effet indési- rable décrit	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes.

	prises.			
Canada 2021	- 200 mg x5/J Durée : 5 à 10 Jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Les médicaments utilisés pour traiter l'herpès génital comprennent l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir administrés par voie orale. Ces médicaments ont une efficacité comparable.
Organisation mondiale de la santé (OMS) 2021	- 400 mg x3/J ou - 200 mg x5/J Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Il est possible d'utiliser l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir. Le choix du traitement dépend du coût, de la compliance du patient.
R.Patel 2014 Royaume-Uni	- 400 mg x3/J Alternative : 200 mg x5/J Durée : 5 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le traitement doit être débuté dans les 5 jours du début de l'épisode. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes (grade A, L Ib). Aucune étude comparative ne montre de bénéfice à traiter plus de 5 jours. Cependant ceci dépend de l'évolution clinique et de la sévérité des symptômes.
Nouvelle-Zélande 2017	- 400 mg 3 x/J Durée : 5 à 7 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible après l'apparition des premiers symptômes. La thérapie anti virale diminue la sévérité et la durée des symptômes. L'aciclovir, est ici recommandé en 2e intention (alternative au valaciclovir)
D.M.Money 2008	- 400 mg x3/J	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT :	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci

Canada	- 200 mg x 5/J Durée : 10 jours	rable décrit	R=16,4% AGREE II : 2,5/7	pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le risque de complication local et systémique est également majoré, comparativement à la récurrence, ce qui justifie l'initiation d'un traitement. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes
R.Patel, 2017 Europe	- 400 mg x3/j - 200 mg x 5/j Durée : 5 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Il est recommandé de traiter la PI herpétique, celle-ci pouvant être sévère et prolongée. En l'absence de traitement, de nombreux patients souffrent de complications locales et générales. L'initiation du traitement doit être précoce dans les 5 jours. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la durée et la sévérité de l'épisode (Level Ib, grade A) Le choix du traitement est à l'appréciation du clinicien et à évaluer avec le patient selon sa compliance. En ce qui concerne la durée de prescription : Le traitement peut être prescrit pour une durée de 5 à 10 jours. Si le traitement est prescrit pour une durée minimale de 5 jours, le patient devrait être revu en consultation afin d'évaluer l'absence de nouvelle lésion, de symptômes systémiques et/ou l'apparition de complications. Si c'est le cas le traitement devra être prolongé au-delà de 5 jours.
B.Milpied 2016 France	- 200 mg x5/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=10,6% AGREE II : 2/7	L'efficacité de l'Aciclovir a été démontré dans le traitement de l'herpès génital. Il peut être prescrit pour traiter un premier épisode à la posologie de 200 mg en cinq prises par jour pour une durée de 10 jours. Ce traitement ne prévient pas la survenue ultérieure de récurrences.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
R. Heslop 2016	Aciclovir oral Versus placebo 200 mg x5/j Durée : 5-10 jours	2 ECR Sujets : 82	Durée des symptômes : Différence moyenne = Moins de 3.2 jours dans le groupe aciclovir IC = - 5,91 à - 0,54 I2 = 52% Durée des lésions : Différence moyenne = Moins de 3.51 jours dans le groupe aciclovir IC = - 6,19 à - 0,82 I2 = 0%		Peu d'effets indésirables rapportés.	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	L'aciclovir per os permet de diminuer la durée des symptômes et des lésions dans la PI herpétique génitale. Résultats significatifs.
R. Heslop 2016	Aciclovir 200 mgx5/j Versus Valaciclovir 300 mg ou 500 mg	2 ECR Sujets : 671	Pas de méta-analyse réalisée sur l'efficacité clinique.		- Pas de différence entre les 2 groupes pour les nausées Risque relatif		L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 300 mg ou 500 mg x2/j n'ont pas montré de différence concernant les effets secondaires nausées et

	x2/j				(RR) 0,9 IC 0,49-1,65		céphalées dans le traitement de la PI d'herpès génital.
	Durée : jours	7-10			- Pas de différence entre les 2 groupes pour les céphalées RR 1,26 IC 0,82-1,93		

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (A. Wald 1994, de grade A) compare l'aciclovir forte dose (800 mg x5/j) à l'aciclovir 200 mg x5/j qui est la posologie couramment prescrite, sur une durée de 10 jours. Cette étude ne montre pas de bénéfice clinique et biologique à majorer les posologies d'aciclovir dans le traitement de la PI.

- Deux ECR (A.Fiddian, de grade B et A.Nilsen 1982, de grade B) comparent l'aciclovir 200 mg x5/j à un placebo sur une durée de 5 jours. L'aciclovir a fait la preuve de son efficacité clinique permettant de réduire d'environ 5 jours l'épisode de PI, comparativement au placebo. L'aciclovir a fait la preuve de son efficacité biologique en permettant de réduire l'excrétion virale qui dure un jour dans le groupe traité par aciclovir.

- Deux ECR (G.Mertz, 1984 et Bryson 1983, de grade B) comparent l'aciclovir 200 mg x5/j à un placebo sur une durée de 10 jours. L'aciclovir est efficace cliniquement il permet de diminuer la durée de l'épisode ; biologiquement il diminue la durée de l'excrétion virale.

- Un ECR (K.H.Fife 1997, de grade A) compare l'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1000 mg x2/j sur une durée de 10 jours. Les deux traitements présentent une efficacité clinique et biologique comparable. Le valaciclovir permet de réduire le nombre de prise par jour. La tolérance est bonne et similaire entre les deux traitements.

- Un ECR (A. Mindel, 1986, de grade B) compare un traitement long et court par aciclovir dans la PI chez la femme immunocompétente. L'aciclovir 200 mg x5/j est prescrit 5 jours versus 42 jours. L'épisode de PI est d'une durée similaire entre les deux groupes de traitement. Il n'y a pas de bénéfice clinique à traiter au-delà de 5 jours. En ce qui concerne l'efficacité biologique, l'excrétion virale est également similaire d'une durée de 3-4 jours dans les deux groupes. Les épisodes de récurrences sont effectivement moins fréquents dans le groupe aciclovir 42 jours mais uniquement au cours de la période de traitement.

- Un ECR (G.R.Kinghorn, 1986, grade B) a étudié le cotrimoxazole en association à l'aciclovir dans le traitement de la PI sur une durée de 7 jours.

Les résultats semblent montrer une synergie des deux traitements. Cependant les résultats sont à interpréter avec prudence et présentent un risque de biais. De plus, les résultats montrent que le cotrimoxazole seul n'est pas plus efficace que le placebo. On peut donc se demander si l'effet cliniquement significatif retrouvé n'est pas essentiellement le fait du traitement par aciclovir.

Par ailleurs, une seule étude a été retrouvée et les données actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander d'associer le cotrimoxazole à l'aciclovir chez l'immunocompétent.

Sur l'ensemble de ces ECR, le groupe de travail conclut aux avis suivants :

L'aciclovir 200 mg x 5/j est efficace cliniquement et biologiquement dans le traitement de la PI chez l'adulte immunocompétent.

Les résultats de deux ECR (A.Fiddian, de grade B et A.Nilsen 1982, de grade B) montrent que l'épisode de PI dure environ 6 jours avec un traitement prescrit sur 5 jours. Il semblerait que 5 jours de traitement soit suffisants en 1^{ère} intention.

De plus, l'excrétion virale dure entre 1 et 4 jours, selon les études. Il n'y a pas de diminution de la

durée de l'excrétion virale si le traitement est prolongé au-delà de 5 jours.

A la différence de la récurrence où les critères d'inclusion sont plus stricts (48H du début des symptômes), pour la PI il semble légitime de débuter un traitement jusque dans les 5 jours qui suivent l'éruption. Dans tous ces ECR, les patients ont été inclus jusqu'à 5 jours du début de leurs symptômes. Il n'y a pas de bénéfice clinique à débuter un traitement si les symptômes ont débuté depuis plus de 5 jours.

* Guidelines

Dix guidelines ont étudié l'aciclovir per os dans le traitement de la PI chez l'adulte immunocompétent et permettent de proposer deux schémas posologiques par aciclovir : 400 mg x3/j ou 200 mg x5/j.

La posologie de 400 mg x3/j s'appuie sur les données du Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2002). Ce schéma a été étudié et a fait la preuve de son efficacité. L'objectif est de faciliter l'observance et le confort en réduisant le nombre de prises quotidiennes. Cependant aucun ECR n'a été retrouvé comparant l'aciclovir 400 mg x3/j à l'aciclovir 200 mg x5/j ou à un placebo.

La durée de traitement recommandée est de 5 à 10 jours selon les études. Deux guidelines (R. Patel 2014, R. Patel 2017) appuient le fait qu'aucune étude n'a démontré un intérêt à traiter plus de 5 jours en 1^e intention.

Toutes les guidelines s'accordent pour prolonger le traitement si l'évolution clinique est défavorable, jusqu'à 10 jours. En ce qui concerne le délai d'introduction du traitement, deux guidelines (R. Patel 2014, R. Patel 2017) précisent que l'introduction doit se faire dans un délai maximal de 5 jours à partir du début des symptômes.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse a étudié l'aciclovir per os dans le traitement de la PI chez l'adulte immunocompétent.

- L'aciclovir 200 mg x5/j a fait la preuve de son efficacité comparativement au placebo sur une durée de 5 à 10 jours.

- Aucune méta-analyse n'a étudié la posologie de 400 mg x3/j.

- Celle-ci a comparé l'aciclovir au valaciclovir. Il n'y avait pas de différence significative pour les effets secondaires « nausées » et « céphalées ».

1	Avis du groupe de travail
A	Lors d'une PI à herpès génital, le groupe de travail préconise l'aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours, à débuter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.
AE	Lors d'un risque d'inobservance pour un patient, il est proposé de prescrire de l'aciclovir 400 mg x3/j qui permet de diminuer la fréquence des prises quotidiennes. La durée du traitement est de 5 jours, à débuter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.

1.1.1.2. Valaciclovir

Deux ECR (K.H. Fife, 1997 et Lai, 2000) ont étudié le valaciclovir dans la PI chez l'adulte immunocompétent, ainsi que neuf guidelines et une méta-analyse.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
K.H. Fife 1997	Valaciclovir 1000mg x2/j Versus Aciclovir 200mg x5/j Durée : 10 jours	643 (643)	Guérison clinique : - Groupe valaciclovir : 9 jours - Groupe aciclovir : 9 jours HR = 1,08 IC = 0,92-1,27 p = 0,35		Pas de d'effets indésirables graves. Pas de différence entre les deux groupes de traitement	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 1g x2/j présente une efficacité clinique et biologique comparable à celle de l'aciclovir 200 mg x5/j, avec des résultats significatifs. La tolérance des deux traitements est également comparable. Il est intéressant d'utiliser le valaciclovir afin d'améliorer l'observance en diminuant la fréquence des prises.
Lai 2000	Valaciclovir 300 mg 2x/j Versus Aciclovir 200 mg 5x/j	28 (28)	Durée des symptômes : - Groupe valaciclovir : 5,6 j - Groupe aci-		Effets indésirables mineurs et comparables entre les 2 groupes (nausées, céphalées)	Elevé B	Les patients inclus dans l'étude présentaient un 1er épisode d'herpès génital datant de maximum 3 jours. Les résultats de cette étude montrent

	Durée : 7-10 jours		clovir : 5,3 Différence moyenne = 0,3 IC 95% = - 0,8 - 1,4			que le valaciclovir 300 mg x2/J est équivalent à l'aciclovir 200 mg x5/j dans le traitement de la PI.
--	--------------------	--	---	--	--	---

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	1 g x2/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le risque de complication locale et systémique est également majoré, comparativement à la récurrence. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes avec une efficacité similaire (niveau 1A, grade A) Le choix de l'antiviral devrait prendre en compte le coût et la compliance du patient à la thérapeutique. La durée de traitement peut être prolongée en fonction de la réponse clinique.
CDC 2021 Etats-Unis	1 g x2/j Durée : 7-10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, présente une meilleure absorption orale ce qui permet de diminuer la fréquence des prises quotidiennes et d'améliorer l'observance.
Canada 2021	1g x2/J	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT :	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement.

	Durée : 10 Jours		R=63,1% AGREE II : 4,5/7	Les médicaments utilisés pour traiter l'herpès génital comprennent l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir administrés par voie orale. Ces médicaments ont une efficacité comparable. Le valaciclovir doit être débuté dans les trois jours qui suivent l'apparition des premiers symptômes. (Niveau I, Grade A)
OMS 2021	500 mg 2x/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Il est possible de prescrire le valaciclovir en alternative à l'aciclovir, qui reste recommandé en première ligne thérapeutique. Le choix du traitement dépend également du coût et de la compliance du patient.
R.Patel 2014 Royaume-Uni	500 mg x2/j Durée : 5 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le traitement doit être débuté dans les 5 jours du début de l'épisode. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes. (Niveau Ib, grade A) Aucune étude comparative ne montre de bénéfice à traiter plus de 5 jours. Cependant, ceci dépend de l'évolution clinique et de la sévérité des symptômes. Combiner le traitement oral et topique n'apporte pas de bénéfice clinique comparativement au traitement oral seul.
Nouvelle-Zélande 2017	500 mg x2/j Durée : 7 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le traitement recommandé en 1e intention est le valaciclovir pour une durée de 7 jours. Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible après

				l'apparition des premiers symptômes. La thérapie anti virale diminue la sévérité et la durée des symptômes.
D.M.Money 2008 Canada	1 g x 2/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le risque de complication locale et systémique est également majoré, comparativement à la récurrence, ce qui justifie l'initiation d'un traitement. Le valaciclovir peut être prescrit avec un schéma en deux prises par jour, ce qui améliore l'observance.
R.Patel 2017 Europe	500 mg x 2/j Durée : 5 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Il est recommandé de traiter la PI herpétique, celle-ci pouvant être sévère et prolongée. En l'absence de traitement, de nombreux patients souffrent de complications locales et générales. L'initiation du traitement doit être précoce dans les 5 jours. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la durée et la sévérité de l'épisode (niveau Ib, grade A) Le choix du traitement est à l'appréciation du clinicien et à évaluer avec le patient selon sa compliance. En ce qui concerne la durée de prescription : Le traitement peut être prescrit pour une durée de 5 à 10 jours. Si le traitement est prescrit pour une durée minimale de 5 jours, le patient devrait être revu en consultation afin d'évaluer l'absence de nouvelle lésion, de symptômes systémiques et/ou l'apparition de complications. Si c'est le cas le traitement devra être prolongé au-delà de 5 jours.
Milpied 2016 France	500 mg x2/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=10,6%	L'efficacité du valaciclovir a été démontré dans le traitement de l'herpès génital. Il peut être prescrit pour traiter un premier épisode à la posologie de 500 mg en deux prises par jour pour une durée de 10 jours.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
Heslop 2016	Aciclovir 200 mgx5/j per os Versus Valaciclovir 300 mg ou 500 mg x2/j per os Durée : 7-10 jours	2 ECR Sujets : 671	Pas de méta-analyse réalisée sur l'efficacité clinique.	Pas de méta-analyse réalisée sur l'efficacité biologique.	Pas de différence entre les 2 groupes pour les nausées RR 0,9 IC 0,49-1,65 - Pas de différence entre les 2 groupes pour les céphalées RR 1,26 IC 0,82-1,93	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 300 mg ou 500 mg x2/j n'ont pas montré de différence concernant les effets secondaires nausées et céphalées dans le traitement de la PI d'herpès génital.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- un ECR (K.H.Fife 1997, de grade A) compare l'efficacité clinique du valaciclovir 1000mg 2x/j à l'aciclovir 200mg 5x/j, dans le traitement de la PI d'herpès génital.

- un ECR (Lai, 2000 de grade B) : une posologie de valaciclovir à 300mg 2x/j est employée et équivalente en termes d'efficacité à l'aciclovir 200mg 5x/j.

Sur l'ensemble de ces ECR, le groupe de travail conclut aux avis suivants :

Le valaciclovir présente une efficacité similaire à celle de l'aciclovir, sans majorer les effets indésirables. La posologie est de 1000 mg x2/j pour une durée de 10 jours. Il est une alternative thérapeutique intéressante à proposer au patient, permettant la diminution du nombre de prises quotidiennes.

La formulation de 300mg n'est pas utilisée en France et ne peut donc être proposée. Cependant, ceci amène à penser qu'une posologie inférieure à 1000 mg x2/j serait suffisante en 1^e intention, tel que le valaciclovir 500 mg x 2/j (disponible en France) pour traiter un épisode de PI génitale.

* Guidelines

Neuf guidelines se sont intéressées au valaciclovir dans le traitement de la PI herpétique chez l'adulte immunocompétent.

Le valaciclovir est un traitement qui a fait preuve de son efficacité dans la réduction des symptômes et de la durée de l'épisode.

Deux schémas posologiques sont couramment prescrits : 1 g x2/j ou 500 mg x2/j.

L'avantage de cette thérapeutique est la réduction du nombre de prises par jour, comparativement à l'aciclovir, ce qui permet d'améliorer l'observance.

La durée de traitement est au minimum de 5 jours, il n'y a pas de consensus sur la durée optimale de prescription.

Une guideline met en avant le fait qu'aucune preuve scientifique ne permet d'appuyer l'intérêt d'un traitement au-delà de 5 jours.

La durée de prescription est à adapter selon l'évolution clinique et la sévérité de l'épisode, pour une durée maximale de 10 jours.

* Méta-analyses

Une méta-analyse étudie les effets secondaires du valaciclovir par voie orale dans l'épisode de PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent. Il n'y a pas de différence concernant les nausées et céphalées entre l'aciclovir et le valaciclovir.

2	Avis du groupe de travail
A	<p>Le valaciclovir à la posologie de 1000 mg x2/j est recommandé pour une durée de 10 jours dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>Le traitement est à débiter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après.</p>
AE	<p>Le valaciclovir à la posologie de 500mg 2x/j est recommandé pour une durée de 5 jours dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>Le traitement est à débiter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après.</p>

1.1.1.3. Famciclovir

Aucun ECR, ni aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans nos bases de données. Sept guidelines ont étudié le traitement par famciclovir chez l'adulte immunocompétent avec PI herpétique génitale.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	250 mg x3/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Le risque de complication locale et systémique est également majoré, comparativement à la récurrence. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes avec une efficacité similaire (Niveau 1A, grade A). Le choix de l'antiviral devrait prendre en compte le coût et la compliance du patient à la thérapeutique. La durée de traitement peut être prolongée en fonction de la réponse clinique.
CDC 2021 Etats-Unis	250 mg x3/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement. Trois antis viraux ont fait la preuve de leur bénéfice clinique avec une efficacité comparable : aciclovir, valaciclovir, famciclovir. Le famciclovir prodrogue du penciclovir, présente une bonne biodisponibilité par voie orale en 3 prises par jour.

Canada 2021	250 mg x3/j Durée : 5 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	<p>Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement.</p> <p>Les médicaments utilisés pour traiter l'herpès génital comprennent l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir administrés par voie orale. Ces médicaments ont une efficacité comparable.</p> <p>Afin d'optimiser les bienfaits du famciclovir, celui-ci doit être débuté précocement, soit dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (Niveau I, grade A).</p>
OMS 2021	250 mg x3/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	<p>Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement.</p> <p>Il est possible de prescrire le famciclovir, en alternative à l'aciclovir, qui reste recommandé en première ligne thérapeutique.</p> <p>Le choix du traitement dépend également du coût et de la compliance du patient.</p>
R.Patel 2014 Royaume-Uni	250mg x 3/j Durée : 5 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	<p>Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital, celui-ci pouvant être sévère et prolongé en l'absence de traitement.</p> <p>Le traitement doit être débuté dans les 5 jours du début de l'épisode.</p> <p>L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir réduisent la sévérité et la durée des symptômes. (Niveau Ib, grade A)</p> <p>Le famciclovir 250 mg x3/j est une alternative thérapeutique dans le traitement de la PI. Les schémas à prescrire en 1e intention restent l'aciclovir 400 x3/j ou le valaciclovir 500 mg x2/j.</p> <p>Aucune étude comparative ne montre de bénéfice à traiter plus de 5 jours. Cependant ceci dépend de l'évolution clinique et de la sévérité des symptômes.</p> <p>Combiner le traiter oral et topique n'apporte pas de bénéfice clinique comparativement au traitement oral seul.</p>

D.M.Money 2008 Canada	250 mg x3/j Durée : 5 jours	Pas d'effet indésirable sévère. Les données sur la tolérance des anti viraux sont nombreuses et rassurantes.	RIGHT : R=16,4 % AGREE II : 2,5/7	Le traitement anti viral permet de diminuer la sévérité et la durée de l'épisode de PI. Celui-ci pouvant être sévère et prolongé. Le famciclovir peut être prescrit avec un schéma en trois prises par jour.
R.Patel 2017 Europe	250 mg x3/j Durée : 5 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Il est recommandé de traiter la PI herpétique, celle-ci pouvant être sévère et prolongée. En l'absence de traitement, de nombreux patients souffrent de complications locales et générales. L'initiation du traitement doit être précoce dans les 5 jours. L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la durée et la sévérité de l'épisode (niveau Ib, grade A) Le choix du traitement est à l'appréciation du clinicien et à évaluer avec le patient selon sa compliance. En ce qui concerne la durée de prescription : Le traitement peut être prescrit pour une durée de 5 à 10 jours. Si le traitement est prescrit pour une durée minimale de 5 jours, le patient devrait être revu en consultation afin d'évaluer l'absence de nouvelle lésion, de symptômes systémiques et/ou l'apparition de complications. Si c'est le cas le traitement devra être prolongé au-delà de 5 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Selon le VIDAL (non identifié à travers notre revue systématique) :

L'efficacité du famciclovir chez les patients immunocompétents présentant un premier épisode d'herpès génital a été mise en évidence dans trois études contrôlées versus un comparateur. Deux études contrôlées versus placebo chez des patients immunocompétents ainsi qu'une étude contrôlée versus un comparateur chez des patients infectés par le VIH présentant des récurrences d'herpès génital ont mis en évidence l'efficacité du famciclovir.

* Guidelines

Le famciclovir est un traitement qui est rapporté comme efficace dans la réduction des symptômes et de la durée de l'épisode par les auteurs des guidelines. Son efficacité et sa tolérance sont comparables aux autres antiviraux (aciclovir et valaciclovir). Cependant ces données ne se basent sur aucun ECR accessible lors de la rédaction de ces recommandations. Les données reposent sur l'expérience acquise dans le cadre de la récurrence. Le schéma posologique recommandé est le suivant : 250 mg x3/j.

Le traitement doit être initié précocement afin d'en garantir l'efficacité, soit dans les 5 jours qui suivent le début de symptômes.

La durée de traitement est au minimum de 5 jours, il n'y a pas de consensus sur la durée optimale de prescription.

Une guideline (R. Patel, 2014) met en avant le fait qu'aucune preuve scientifique ne permet d'appuyer l'intérêt d'un traitement au-delà de 5 jours.

La durée de prescription est à adapter selon l'évolution clinique et la sévérité de l'épisode, pour une durée maximale de 10 jours.

3	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le famciclovir n'est ni recommandé en première, ni en 2^{ème} intention dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>Le groupe de travail ne recommande pas ce traitement en raison de l'absence d'ECR accessible lors de la revue systématique comparant le famciclovir à de l'aciclovir, du valaciclovir ou à un placebo.</p> <p>De plus, d'un point de vue médico économique, ce traitement présente un coût supérieur à celui des autres antiviraux disponibles.</p>

1.1.2. Traitement topique

1.1.2.1. Aciclovir

Cinq ECR ont étudié l'aciclovir topique dans le traitement de la PI herpétique chez l'adulte immunocompétent, ainsi que sept guidelines et une méta-analyse.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
G.R Kinghorn 1986	<p>Groupe 1 : Aciclovir per os 200 mg 4x/j + aciclovir topique 5% (5x/j)</p> <p>Groupe 2 : Aciclovir per os 200 mg 4x/j + placebo en topique Durée : 7 jours</p>	50 (49)	<p>Durée moyenne des symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir topique : 5,1 jours - Groupe placebo topique : 4,7 jours <p>p > 0,05</p>		Pas d'effets indésirables rapportés dans les deux groupes de traitement.	Intermédiaire B	<p>Les résultats sont tous non significatifs</p> <p>Il n'a pas été démontré de bénéfice clinique à associer l'aciclovir topique à l'aciclovir per os pour diminuer la durée de l'épisode de PI herpétique génitale.</p>
A.P. Fiddian	Aciclovir topique 5% (5x/J)	107 (101)	Temps de guérison :	Excrétion virale : - Groupe place-	Pas d'effets indésirables	Intermédiaire B	Les résultats sont significatifs en faveur d'un bénéfice clinique et

198	Versus Placebo Durée : 10 jours		- Groupe placebo : 10 jours - Groupe aciclovir : 7 jours p < 0,001	bo : 6 jours - Groupe aciclovir : 3 jours p<0.001	rapportés dans les deux groupes de traitement		biologique de l'aciclovir topique dans le traitement de la PI herpétique génitale, comparativement au placebo.
L.Corey 1982a	Aciclovir topique 5% Versus Placebo 4 applications/jour Durée : 7 jours	94 (77)	Durée des symptômes : - Groupe aciclovir : 6,2 j - Groupe placebo : 8,8 j IC 95% -5,37 à 0,17 p <0,05 Durée des lésions : - Groupe aciclovir : 10,9 j - Groupe placebo : 14,3 j IC 95% - 7,73 à 0,93	* Durée moyenne d'excrétion virale : - Groupe aciclovir : 4,1 jours - Groupe placebo : 7 jours p<0,05	Pas de différence entre les deux groupes.	Intermédiaire B	Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la durée des lésions. Résultats significatifs sur la durée des symptômes pour le groupe aciclovir topique et de la durée moyenne d'excrétion virale. L'aciclovir topique n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de l'herpès génital pour la durée des lésions, mais semble plus efficace que le placebo pour la durée des symptômes.
L.Corey 1982b	Aciclovir topique Versus Placebo	89 (69)	Durée des symptômes : - Groupe aciclovir : 5 j	Durée moyenne d'excrétion virale : - Groupe aciclovir : 5 j	Pas de différence entre les deux groupes.	Elevé B	L'étude retrouve une différence significative entre les deux groupes (aciclovir topique et placebo) concernant la durée des

	<p>4 à 6 applications/jour</p> <p>Durée : 7 jours</p>		<p>- Groupe placebo : 7 j</p> <p>IC 95% -3,61 à 0,01</p> <p>p <0,05</p> <p>Durée des lésions :</p> <p>- Groupe aciclovir : 11,2 j</p> <p>- Groupe placebo : 15,8 j</p> <p>IC 95% -8,34 à 0,86</p> <p>p <0,05</p>	<p>clovir : 2,3 jours</p> <p>- Groupe placebo : 5,6 jours</p> <p>p <0,001</p> <p>Durée moyenne d'excrétion virale :</p> <p>- Groupe aciclovir 4x/j : 2,5 jours</p> <p>- Groupe aciclovir 6x/j : 2,3 jours</p> <p>p = 0,32</p>		<p>lésions, des symptômes et la durée moyenne d'excrétion virale.</p> <p>Il n'y a pas de différence concernant la durée moyenne d'excrétion virale entre le groupe aciclovir 4x/j et le groupe aciclovir 6x/j.</p> <p>Pas de différence concernant les effets secondaires rapportés chez les patients traités par aciclovir topique vs placebo pour une récurrence herpétique.</p>
--	---	--	--	--	--	--

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	L'aciclovir topique ne diminue pas la durée des symptômes et des lésions comparativement au placebo (Niveau IA, grade A)). Il est associé à l'apparition de résistance à l'aciclovir oral chez les patients immunocompétents. (Niveau III, grade B)

				L'aciclovir topique n'est pas recommandé (seul ou en association).
CDC 2021 Etats-Unis	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	L'aciclovir topique présente un bénéfice clinique très limité et n'est pas recommandé dans le traitement de la PI herpétique.
Canada 2021	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	L'aciclovir topique n'est pas recommandé. Il est moins efficace que les traitements antiviraux oraux et il ne permet pas de diminuer les signes et les symptômes généraux de la PI herpétique génitale.
R.Patel 2014 Royaume-Uni	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Les agents topiques sont moins efficaces que les traitements oraux et non recommandés. Il n'y a pas de bénéfice à associer traitement oral et topique.
Nouvelle-Zélande 2017	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	L'aciclovir topique n'est pas recommandé devant le bénéfice clinique minime.
D.M.Money 2008 Canada	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7	L'aciclovir topique n'est pas recommandé.
R.Patel 2017 Europe	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	L'aciclovir topique n'est pas recommandé. Il est moins efficace que les traitements per os et pourvoyeurs de résistances (niveau IV, grade C).

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
R.Heslop 2016	Aciclovir topique vs placebo	3 ECR Sujets : 195	<p>Durée des symptômes :</p> <p>Différence moyenne de moins de 0,61 jours pour le groupe aciclovir topique.</p> <p>IC = -2,16 à 0,95 I2 = 56%</p> <p>Durée des lésions :</p> <p>Différence moyenne de moins de 0,86 jours pour le groupe aciclovir topique.</p> <p>IC = -2,15 à 0,42 I2 = 51%</p>		Pas de différence d'effets indésirables décrits entre les groupes.	<p>AMSTAR : Qualité méthodologique élevée</p> <p>ROBIS : Risque de biais faible</p> <p>PRISMA : Qualité méthodologique élevée</p>	<p>L'aciclovir topique n'a pas fait preuve de son efficacité.</p> <p>A noter que pour un des ECR inclus (Kinghorn 1986), tous les patients ont reçu un traitement oral par aciclovir en plus du traitement topique.</p>
R.Heslop 2016		3 ECR Sujets : 147		RR 0,74 IC 0,46-1,2	Pas de différence entre les 2 groupes pour	<p>AMSTAR : Qualité méthodologique</p>	Il n'est pas rapporté de différence significative con-

				12 = 24%	les douleurs liées à l'application locale du traitement.	Elevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	cernant l'effet secondaire type douleurs liées à l'application des topiques dans le groupe placebo et aciclovir.
--	--	--	--	----------	--	--	--

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (G.R.Kinghorn, grade B) compare l'aciclovir per os associé à l'aciclovir topique versus l'aciclovir per os seul sur une durée de 7 jours.

L'ajout de l'aciclovir topique à la forme per os n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PI.

- Deux ECR comparent l'aciclovir topique à un placebo, sur une durée de 7 jours.

L.Corey 1982a retrouve des résultats significatifs pour la durée des symptômes et la durée moyenne de l'excrétion virale. Cependant, la durée des lésions n'est pas améliorée sous aciclovir topique comparativement au placebo.

L.Corey 1982b retrouve un bénéfice de l'aciclovir topique dans la durée des symptômes, des lésions et de l'excrétion virale.

Ces deux ECR présentent un risque de biais intermédiaire.

- Un ECR (Fiddian 1983, grade B) compare l'aciclovir topique au placebo sur une durée de 10 jours. Les résultats montrent un intérêt de l'aciclovir topique avec une diminution de la durée de l'épisode et de l'excrétion virale.

- Un ECR (J.Levin 1989, grade B) compare l'aciclovir topique à l'interféron alpha en injection intramusculaire. L'interféron n'a pas fait la preuve de sa supériorité comparativement à l'aciclovir topique. Les effets indésirables sont de plus nombreux chez les patients traités par interféron.

Les ECR qui ont étudié l'aciclovir topique versus placebo, démontrent un intérêt clinique de ce traitement dans l'épisode de PI chez l'adulte immunocompétent, sur une durée de 7 à 10 jours. Cependant, en association à l'aciclovir per os, celui-ci n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire.

Ces ECR présentent un risque de biais intermédiaire et sont de grade B, ils portent sur un petit nombre de patient. Les résultats sont à interpréter avec prudence.

* Guidelines

Sept guidelines ont étudié l'aciclovir topique chez l'adulte immunocompétent dans le traitement de la PI.

Aucune guideline ne recommande l'aciclovir topique dans le traitement de la PI herpétique génitale.

* Méta-analyses

Deux méta-analyses ont étudié l'aciclovir topique. Ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité et n'est pas recommandé.

4	Avis du groupe de travail
AE	Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander l'aciclovir topique en pratique courante dans le traitement de la PI herpétique chez l'adulte immunocompétent.

1.1.3. Traitement intra-veineux

La PI herpétique chez l'adulte immunocompétent relève dans la majeure partie des cas d'une prise en charge extrahospitalière et les antiviraux per os sont le traitement de première intention.

Cependant certaines PI peuvent être sévères et se compliquer indiquant l'hospitalisation du patient.

La PI sévère concerne l'extension des lésions, la rétention aigue d'urine et l'atteinte d'organe.

La complication la plus fréquente chez l'immunocompétent reste la rétention aigue d'urine, en lien avec l'hyperalgie provoquée par les lésions herpétiques empêchant le patient d'uriner.

Le diagnostic est fait par l'interrogatoire et l'examen clinique ; l'apparition d'une envie d'uriner brutale, impérieuse et douloureuse, avec impossibilité d'y parvenir. Le patient peut avoir l'impression d'uriner, fréquemment et par petites quantités, voire avec des fuites. On parle de miction par regorgement. De même, la douleur peut être modérée. À l'examen, il est retrouvé une voussure au niveau du bas ventre (globe vésical) qui peut remonter jusqu'à l'ombilic. La palpation de celle-ci est douloureuse.

Hors contexte d'immunodépression l'atteinte d'organe reste exceptionnelle (hépatite aigue, méningo-encéphalite), si elle survient une recherche d'immunodépression sera donc indiquée.

L'impossibilité complète à la prise orale des traitements (intolérance digestive, vomissements) est également une indication à l'hospitalisation afin de débiter un traitement IV.

Le seul traitement disponible et indiqué dans les formes sévères d'herpès génital est l'aciclovir IV, en milieu hospitalier.

1.1.3.1. Aciclovir

Quatre ECR, quatre guidelines et une méta-analyse ont étudié l'aciclovir par voie IV chez l'adulte immunocompétent présentant une forme sévère de PI herpétique génitale.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
L.Corey 1983	Aciclovir IV : 5 mg/kg/8h (15 doses) Versus Placebo Pas de relais per os Durée : 5 jours En milieu hospitalier	32 (31)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 9 jours - Groupe placebo : 21 jours p = 0,002	Excrétion virale - Groupe aciclovir : 2 jours - Groupe placebo : 13 jours p < 0,001	- Groupe aciclovir : Phlébite au point d'injection (n = 1) - Groupe placebo : Éruptions maculo papuleuses (n=2) Pas de toxicité au niveau systémique dans le groupe de	Intermédiaire B	L'aciclovir par voie IV, chez les patients présentant des lésions génitales extensives (col utérus, urètre) ou des symptômes systémiques sévères, est plus efficace que le placebo. Il diminue la durée des symptômes, l'excrétion virale. L'aciclovir a été administré en milieu hospitalier et cette étude concerne des patients présentant un épisode sévère de PI. (Symptômes systémiques, méningite, rétention d'urine). Le coût de l'hospitalisation n'étant pas négligeable, la PI herpétique non sévère est à prendre en charge en extra hospitalier avec un traitement per os en 1e intention.

					traitement par aciclovir.		
J. E. Peacock 1988	Aciclovir IV 5mg/Kg/8h Versus placebo Pas de relais per os Durée : 5 jours	82(82)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 8.4 jours - Groupe placebo : 11.5 jours p = 0,02	Excrétion virale - Groupe aciclovir : 1,9 jours - Groupe placebo : 8,4 jours p < 0,001	- Groupe aciclovir : 10% d'effets indésirables ; Pas d'effets indésirables sur les paramètres biologiques. - Groupe placebo : 6% d'effets indésirables. Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt du traitement.	Intermédiaire B	L'aciclovir par voie IV, chez les patients présentant des lésions génitales extensives et des symptômes systémiques ou des signes tel que fièvre, adénopathie, céphalée permet de diminuer la durée des symptômes et l'excrétion virale, comparativement au placebo. Le traitement par aciclovir IV est indiqué seulement chez les patients avec des symptômes systémiques ou locaux sévères avec des complications (méningite, rétention d'urine). L'initiation du traitement peut être réalisé par voie IV puis complété par un traitement per os par aciclovir. L'indication de l'aciclovir IV, dans la prise en charge de la PI herpétique génitale reste incertaine par rapport au traitement per os.
A. Mindel 1982	Aciclovir IV : 5mg/kg/8h (15 doses) Versus Placebo	30 (30)	Guérison clinique - Groupe aciclovir : 7 jours - Groupe placebo :	Excrétion virale - Groupe aciclovir : 2 jours - Groupe	Effets indésirables mineurs (troubles digestifs) pour deux patients du	Intermédiaire B	L'aciclovir par voie IV est plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI herpétique génital. Il est bien toléré. Il est à réserver aux patients avec des symptômes systémiques indiquant une hospitalisa-

	Pas de relais per os Durée : 5 jours		14 jours p<0,001	placebo : 8,5 jours p<0,001	groupe aciclovir. Élévation transitoire urée-créatinine pour un patient du groupe aciclovir		tion, ou si la prise du traitement per os n'est pas possible.
L.Corey 1985	Aciclovir IV : 5mg/kg/8h Versus Placebo Pas de relais per os Durée du traitement : 5 jours Durée de l'étude : 11 mois	61 (61)	Durée jusqu'au 1er épisode de récurrence - Groupe aciclovir : 64 j - Groupe placebo : 74 j p =0,4 Nombre moyen de récurrence/mois		Pas d'effet indésirable décrit.	Intermédiaire B	Cet ECR étudie l'efficacité de l'aciclovir en IV sur la fréquence des récurrences, dans les suites d'un épisode de PI. Les résultats ne sont pas significatifs. Traiter un premier épisode d'herpès par de l'aciclovir IV ne semble pas modifier l'histoire naturelle du virus. La fréquence des récurrences par la suite n'est pas diminuée.

bo : 0,47

p : NS

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Nouvelle-Zélande 2017	5-10 mg/kg/8h Durée : 2 à 7 jours	Non décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	L'aciclovir par voie IV est indiqué pour les patients présentant des formes sévères ou des complications qui nécessitent une hospitalisation. Le traitement est débuté pour un minimum de 2 jours puis sera poursuivi par un traitement par aciclovir per os selon l'amélioration clinique. La durée totale de traitement est d'au moins 10 jours.
R.Patel 2014 Royaume-Uni	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R= 53,1% AGREE II : 4,5/7	Le recours à la voie IV est indiqué seulement chez les patients se retrouvant dans l'impossibilité à la prise par voie orale du traitement (intolérance digestive, vomissements).
T. Sindhuja 2021 Asie	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	L'aciclovir par voie IV dans le traitement de la PI est indiqué uniquement dans certaines situations : - si le patient ne peut prendre des médicaments per os (ex : vomissements) - si complications nécessitant une hospitalisation : rétention aiguë d'urine, méningite, symptômes sévères.
CDC 2021 Etats-Unis	5-10 mg/kg/8h Puis relais aci- clovir per os	Non décrit	RIGHT : R=77,4%	L'aciclovir par voie IV est indiqué chez les patients présentant une forme sévère de la maladie ou des complications qui nécessitent l'hospitalisation (infection disséminée, pneumonie, hépatite), ou une atteinte neurologique (méningite, encéphalite). La méningite virale à herpès simplex virus de type 2

Durée : au moins 10 j

AGREE II : 6/7

(HSV-2) est une complication rare de l'herpès génital, qui touche principalement les femmes.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
R.Heslop 2016	5 mg/kg/8h Durée : 5 jours Versus placebo	2 ECR Sujets : 135	Pas de méta analyse sur l'efficacité clinique.	Pas de méta analyse sur l'efficacité biologique.	Peu d'effets secondaires rapportés. Pas de différence entre les 2 groupes pour les nausées. RR 3,03 IC 0,49-18,59	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	Concernant l'aciclovir IV, il n'y a pas eu de méta analyse sur l'efficacité clinique et biologique. Il n'est pas rapporté de différence significative concernant l'effet secondaire type nausée dans le groupe placebo et aciclovir.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- quatre ECR ont étudié l'aciclovir par voie IV dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

- trois ECR (L. Corey 1983 et A. Mindel 1982 et J.E. Peacock 1988 de grade B) ont comparé l'aciclovir à la posologie de 5 mg/kg/8h sur une durée de 5 jours, versus placebo. Les résultats montrent une efficacité clinique de l'aciclovir, il accélère la durée de guérison avec un épisode clinique qui dure environ 9 jours.

L'efficacité biologique est également démontrée, en effet l'excrétion virale est diminuée et en moyenne de 2 jours dans le groupe traité par aciclovir.

Dans la discussion de ces ECR, il est bien notifié que l'indication de l'aciclovir IV reste marginale dans la PI de l'adulte non immunodéprimé. Elle est à réserver aux patients présentant des formes sévères posant l'indication d'une hospitalisation, ou si la prise de traitement per os n'est pas envisageable.

- un ECR (L. Corey 1985, grade B) étudie l'impact de l'aciclovir IV sur la fréquence des récurrences ultérieures, dans les suites d'un épisode de PI.

L'efficacité n'a pas été démontré et la fréquence des récurrences n'est pas diminuée à 11 mois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement par aciclovir IV sur une durée de 5 jours.

Il n'y a pas d'indication à prescrire de l'aciclovir IV pour diminuer la fréquence des récurrences ultérieures.

* Guidelines

Quatre guidelines ont étudié l'aciclovir par voie IV dans le traitement de la PI herpétique génital chez l'adulte immunocompétent.

Deux guidelines (CDC 2021 et Nouvelle-Zélande 2017) indiquent une posologie allant de 5 à 10 mg/kg/8h, sans précision d'indication pour la posologie 10 mg/kg. Ces deux mêmes études indiquent une durée de traitement d'au moins 10 jours avec un relais per os par aciclovir dès amélioration clinique.

Les autres guidelines ne proposent pas de schéma posologique.

* Méta-analyses

Une méta-analyse a étudié l'aciclovir par voie IV dans le traitement de la PI herpétique génital chez l'adulte immunocompétent. Elle se base sur deux ECR (A.Mindel 1982 et Peacock 1988) qui comparent l'aciclovir IV 5 mg/kg/8h au placebo, sur une durée de 5 jours. Aucune méta-analyse n'a été réalisée sur l'efficacité clinique et biologique. Il n'existait pas de différence significative concernant les nausées.

5	Avis du groupe de travail
A	<p>Le groupe de travail recommande l'aciclovir 5mg/kg/8h chez l'adulte immunocompétent pour les formes de PI sévères (lésions extensives, atteinte d'organe hors système nerveux central) ou de prise orale impossible, pendant 5 jours.</p> <p>Lorsqu'il existe des signes neurologiques, il est recommandé d'utiliser de l'aciclovir 10 mg/kg/8h. (se référer aux recommandations spécifiques).</p>
AE	Le traitement par aciclovir IV peut être prolongé jusqu'à 10 jours par voie IV ou avec un relais per os selon l'évolution clinique (hors signes neurologiques).

1.1.4. Autres traitements

Neuf ECR et une méta-analyse ont étudié d'autres traitements dans le traitement de la PI chez l'adulte immunocompétent. Aucune guideline n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
T.A. Syed 1996	Aloe vera 0.5%, 3 applications par jours Versus placebo Durée : 5 jours	60 (60)	Durée moyenne de guérison : Groupe placebo : 12 jours Groupe 1 : 4,9 jours p < 0,01		Pas d'effets indésirables rapportés.	Intermédiaire B	Les résultats significatifs suggèrent que l'aloé vera topique (0.5 %) est plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI chez l'homme adulte.
T.A. Syed 1998	Imiquimod 1%, 2 applications par jour Versus placebo Durée : 5 jours	60 (60)	Durée moyenne de guérison : Groupe placebo : 14 jours Groupe imiquimod : 5,2 jours p < 0,001		Sur les 60 patients, 54 (90%) ne rapportent pas d'effets indésirables. - Groupe imiquimod : brûlure légère, fièvre transitoire, céphalées.	Intermédiaire B	Les résultats significatifs suggèrent que l'imiquimod 1%, est plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI chez l'homme adulte. Les effets indésirables sont négligeables et modérés.

			<p>% de patients guéris :</p> <p>Groupe placebo : 6,7% (n = 2/30)</p> <p>Groupe imiquimod : 76,7 % (n = 23/30)</p> <p>p < 0,0001</p>		<p>Pas d'effets indésirables nécessitant l'interruption du traitement</p>		
J. Mendelson 1986	<p>Interféron alpha-2 (sous-cutané) :</p> <p>5 x 106 UI/j pendant 5 jours</p> <p>Versus placebo</p>	31 (28)	<p>Durée moyenne de guérison :</p> <p>Chez l'homme :</p> <p>Interféron : 10 jours Placebo : 13,5 jours</p> <p>Chez la femme</p> <p>Interféron : 9,6 jours Placebo : 7,8 jours</p> <p>Pas de « p », ni d'intervalle de confiance.</p>		<p>Pas d'effets indésirables graves.</p>	<p>Intermédiaire B</p>	<p>Résultats non significatifs.</p> <p>L'interféron alpha en sous cutané pendant 5 jours ne permet pas de diminuer la durée des symptômes chez l'homme et la femme.</p>
C.Sonka 1984	<p>Interventions 1- Carbenoxolone 2% topique</p> <p>Versus</p>	19 (11)	<p>1 - Carbenoxolone versus placebo</p> <p>Absence de lésions à 5 jours :</p> <p>- Groupe carbenoxo-</p>		<p>Pas de différence entre les deux groupes.</p> <p>Un patient dans chaque groupe a</p>	<p>Elevé B</p>	<p>Carbenoxolone versus placebo</p> <p>Il n'y a pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe Carbenoxolone à 5 jours et à 7 jours de traitement en ce qui concerne la durée des</p>

<p>Placebo</p> <p>2- Carbenoxolone 2%</p> <p>Versus Cicloxolone 2%</p> <p>3- Cicloxolone 2%</p> <p>Versus Placebo</p> <p>5 applications/j Durée : 7 jours</p>		<p>lone :</p> <p>2/2</p> <p>- Groupe placebo : 0/4</p> <p>RR = 8,33 (0,57-121,28)</p> <p>Absence de lésion à 7 jours :</p> <p>- Groupe carbenoxo- lone :</p> <p>2/2</p> <p>- Groupe placebo : 2/4</p> <p>RR = 1,67 (0,61 – 4,59)</p> <p>Absence de symptômes à 5 jours :</p> <p>- Groupe carbenoxo- lone :</p> <p>1/2</p> <p>- Groupe placebo : 1/4</p> <p>RR = 2 (0,22 – 17,89)</p> <p>Absence de symptômes à 7 jours :</p>		<p>présenté une irrita- tion modérée lors de l'application de la crème.</p>	<p>lésions.</p> <p>Il n'y a pas de différence signifi- cative entre les deux groupes à 5 jours et à 7 jours de traitement en ce qui concerne la durée des symptômes.</p> <p>Le traitement topique par Car- benoxolone n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'épisode de PI herpétique géni- tale, comparativement au place- bo.</p> <p>Carbenoxolone versus Cicloxo- lone</p> <p>Il n'y a pas de différence signifi- cative entre le groupe cicloxo- lone et le groupe carbenoxolone à 7 jours de traitement en ce qui concerne la durée des symp- tômes et des lésions.</p> <p>Cicloxolone versus placebo</p> <p>Il n'y a pas de différence signifi- cative entre le groupe cicloxo- lone et le groupe placebo à 7 jours de traitement en ce qui</p>
---	--	---	--	---	--

		<p>- Groupe carbenoxolone : 2/2</p> <p>- Groupe placebo : 2/4 RR = 1,67 (0,61-4,59)</p> <p>2 - Carbenoxolone versus Cicloxolone</p> <p>Absence de symptômes à 7 jours :</p> <p>- Groupe carbenoxolone : 2/2</p> <p>- Groupe cicloxolone : 5/5 RR = 1 (0,5 – 1,7)</p> <p>Absence de lésions à 7 jours :</p> <p>- Groupe carbenoxolone : 2/2</p> <p>- Groupe cicloxolone : 5/5 RR = 1 (0,5 – 1,7)</p> <p>3 - Cicloxolone versus placebo</p>			concerne la durée des symptômes et des lésions.
--	--	---	--	--	---

			<p>Absence de symptômes à 7 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe cicloxolone : 5/5 - Groupe placebo : 2/4 <p>RR = 1,83 (0,7 – 4,5)</p> <p>Absence de lésions à 7 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe cicloxolone : 5/5 - Groupe placebo : 2/4 <p>RR = 1,83 (0,7 – 4,5)</p>				
G.R. Kinghorn 1986	<p>4 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir 200 mg x5/j - Placebo - Aciclovir (200mg x5/j) + Cotrimoxazole (160/180 mg x2/j) 	40 (38)	<p>Durée de guérison :</p> <p>1 - Efficacité aciclovir + cotrimoxazole</p> <ul style="list-style-type: none"> - aciclovir + cotrimoxazole : 6,1 j - aciclovir seul : 11,5 j - Placebo + cotrimoxazole : 14,4 j 	<p>Durée de l'excrétion virale :</p> <p>1- Efficacité aciclovir + cotrimoxazole</p> <ul style="list-style-type: none"> - aciclovir 	Pas d'effet indésirable décrit.	Intermédiaire B	<p>Concernant l'efficacité de l'aciclovir en association au cotrimoxazole :</p> <p>Les résultats sont significatifs en faveur d'une synergie de l'aciclovir et du cotrimoxazole dans le traitement de la PI herpétique génitale.</p> <p>La durée de guérison est significativement diminuée comparativement aux autres groupes.</p>

<p>- Placebo + Cotrimoxazole</p> <p>Durée : 7 jours</p>		<p>- Placebo : 11,2 j p = 0,01</p> <p>2 - Efficacité trimoxazole</p> <p>- Groupe trimoxazole : 10 j</p> <p>- Groupe sans cotrimoxazole : 11,4 p = 0,09</p> <p>3 - Efficacité aciclovir</p> <p>- Groupe aciclovir : 9 j</p> <p>- Groupe sans aciclovir : 12,5 j p = 0,05</p>	<p>+ co-trimoxazole : 2,7 j</p> <p>- aciclovir seul : 1,9 j</p> <p>- Placebo + co-trimoxazole : 17,3 j</p> <p>- Placebo : 7,7 j p = 0,001</p> <p>2- Efficacité co-trimoxazole</p> <p>- Groupe co-trimoxazole : 10,8 j</p> <p>- Groupe sans co-trimoxazole :</p>	<p>Les résultats sont à interpréter avec prudence devant le faible effectif de patients et le risque de biais lors de l'allocation du traitement par cotrimoxazole.</p> <p>Concernant l'efficacité du co-trimoxazole seul :</p> <p>Les résultats ne sont pas significatifs.</p> <p>Le cotrimoxazole n'a pas d'influence sur la durée de l'épisode de PI.</p> <p>Concernant l'efficacité de l'aciclovir :</p> <p>Les résultats sont significatifs, l'aciclovir diminue la durée de l'épisode de PI et réduit également la durée de l'excrétion virale.</p>
---	--	---	---	---

					<p>ole : 5 j p = 0,09</p> <p>3- Efficacité aciclovir</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 2,3 j - Groupe sans aciclovir : 11,5 j <p>p < 0,01</p>		
Silvestri 1982	<p>Idoxuridine 30% + Dimethyl sulfoxide</p> <p>Versus 1,99</p> <p>Dimethyl sulfoxide</p> <p>Versus</p> <p>Placebo (solution saline)</p>	58 (32)	<p>Durée des symptômes : Adénopathie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - idoxuridine 30% : 10,7 j <p>Versus</p> <ul style="list-style-type: none"> - dimethyl seul et placebo : 12,9 j <p>Pas de « p »</p> <p>Douleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - idoxuridine 30% : 9,5 j <p>Versus</p>	<p>Durée de l'excrétion virale</p> <ul style="list-style-type: none"> - idoxuridine 30% : 6,6 j <p>Versus</p> <ul style="list-style-type: none"> - dimethyl seul et placebo : 13,1 j 	<p>Effets indésirables mineurs : brûlures à l'application, comparable entre les deux groupes.</p> <p>Idoxuridine : N = 5</p> <p>Autres groupes : N = 6</p>	Elevé B	<p>Les données de cette étude ne sont pas significatives.</p> <p>Le traitement topique par Idoxuridine n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>De plus, le faible effectif de patients et la présence de nombreux biais ne permettent pas de recommander ce traitement en pratique courante.</p>

	applications/j Durée : 7 jours		- dimethyl seul et placebo : 9,4 j Pas de « p » Durée des lésions : - idoxuribine 30% : 19,6 j Versus - dimethyl seul et placebo : 17,9 j Pas de « p »	p = 0,1			
M.J. Levin 1989	Interferon alpha (rIFN-2A) 9 millions d'unité/j en intramusculaire Versus Aciclovir topique 5% 4 applications/j Durée : 7 jours	131 (105)	Guérison clinique : -rIFN-2A : 8,7 j +/- 5,5 -aciclovir : 7,5 +/- 3,7 p>0,05		Effets indésirables significativement plus nombreux dans le groupe interféron. Toxicité hématologique avec neutropénie, élévation transaminases. Effets indésirables digestifs Réactions inflammatoires fièvre, myalgie, céphalées)	Elevé B	L'interféron alpha en injection intramusculaire n'est pas supérieur à l'aciclovir topique, dans le traitement de la PI herpétique. Il présente de nombreux effets indésirables et sa tolérance n'est pas acceptable. Ce traitement n'est pas indiqué dans la PI herpétique génitale.
L.M.	Interféron bêta topique (20 000	77 (69)	Durée de guérison (durée moyenne) :	Durée de l'excrétio	Pas d'effets indésirables décrits dans	Intermédiaire	L'interféron-bêta en application topique n'est pas plus efficace

Batcheler 1986	UI/g) Versus placebo 5-6 applications/j Durée non précisée	N = 35 PI Etude chez la femme	- Interféron : 8,0 j - Placebo : 6,5 j p = 0,05	n virale - Interféron : 7,0 j - Placebo : 6,8 j p = 0,05	les 2 groupes	B	que le placebo dans le traitement de la PI herpétique, chez la femme. La durée des symptômes, la durée de l'épisode et de l'excrétion virale sont similaires entre les 2 groupes.
G.J.Pazin 1987	Interferon Versus Placebo Dose totale reçue : 6 x 105 U/kg Voie intramusculaire Durée : 14 jours	69 (64)	Durée de guérison : - Interferon : 16 j - Placebo : 22 j Pas de différence significative sur toute la période Durée des symptômes (douleurs) : Diminution de 2 jours dans le groupe interféron comparé au placebo Pas de RS		Effets indésirables biologiques : Neutropénie : comparé au placebo, risque significativement supérieur pour le groupe interféron RR 23,91 95% IC 1,48- 385,85 Thrombopénie : comparé au placebo, risque significativement supérieur pour le groupe interféron RR 11,51 95% IC 0,68-	Intermédiaire B	L'interféron n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI chez la femme. Les effets indésirables sont plus importants dans le groupe traité par interféron avec un retentissement biologique (neutropénie, thrombopénie et cytolyse transitoire). Le rapport bénéfice-risque du traitement par interféron est défavorable et ne permet pas de recommander ce traitement dans l'épisode de PI.

196,20
 Augmentation modérée transaminases (ASAT) pour le groupe interféron

Tableau 2 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
C. Kongkaew 2011	<p>Clinacanthus nutans crème 5% Versus placebo</p> <p>Ou</p> <p>Clinacanthus nutans 5% Versus aciclovir (galénique non précisée)</p> <p>Clinacanthus : 3 applications par jours</p>	<p>2 RCT</p> <p>Sujets = 240</p>	<p>Début de cicatrisation des lésions à 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - C. nutans : 95 % - Placebo : 14% - Aciclovir : 89% <p>- C. nutans vs placebo RR = 6,62 IC 95% = 3,8-11,47)</p> <p>p = 0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> - C. nutans vs aciclovir RR = 1,08 IC 95% = 0,93- 		Effets indésirables non décrits.	<p>AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée</p> <p>ROBIS : Risque de biais faible</p> <p>PRISMA : Qualité méthodologique moyenne</p>	<p>C. nutans en topique est plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI herpétique.</p> <p>Résultats statistiquement significatifs</p> <p>C. nutans, n'est pas plus efficace que l'aciclovir.</p> <p>Résultat non significatif.</p> <p>Au total : Cette méta analyse suggère que</p>

Durée : 3 à 7 jours

(Durée imprécise)

1,25

$p = 0,136$

Guérison complète à 7 jours :

- C. nutans : 83%

- Placebo : 22%

- C. nutans vs placebo

RR = 3,77

IC 95% = 2,46-5,78

$p = 0,001$

les extraits de C. nutans peuvent être bénéfique dans le traitement de l'herpès génital, en application locale, comparativement au placebo.

D'autres études avec un plus grand nombre d'ECR sont nécessaires pour recommander cette alternative thérapeutique. Pas de recommandation en pratique courante à ce jour.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (T.A.Syed, 1996, grade B) compare l'aloë vera à un placebo dans le traitement de la PI herpétique chez l'homme immunocompétent sur une durée de 5 jours. Les résultats sont significatifs et en faveur d'une efficacité clinique de l'aloë vera.

- Un ECR (T.A. Syed, 1998, grade B) compare l'imiquimod 1% à un placebo dans le traitement de la PI herpétique chez l'homme immunocompétent sur une durée de 5 jours. Les résultats sont significatifs et en faveur d'une efficacité clinique de l'imiquimod.

- Un ECR (J. Mendelson, 1986 de grade B) compare l'interféron alpha 2 par voie sous cutané à un placebo sur une durée de 5 jours chez l'adulte immunocompétent. L'interféron alpha n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PI.

- Un ECR (C. Sonka 1984, grade B) a étudié le traitement par carbexolone topique et cicloxolone topique comparativement au placebo, sur une durée de 7 jours. Les traitements par carbexolone 2% et cicloxolone 2% topiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur la durée des symptômes et la durée des lésions à 5 et 7 jours de traitement. Cette étude est soumise à de nombreux biais.

- Un ECR (Silvestri 1982, grade B) compare l'idoxuridine topique à un placebo dans le traitement de la PI sur une durée de 7 jours. L'idoxuridine n'est pas plus efficace que le placebo en ce qui concerne la durée des symptômes, des lésions et de l'excrétion virale.

- Un ECR (M.J.Levin, grade B) compare l'aciclovir topique à l'interféron alpha en injection intramusculaire sur une durée de 7 jours.

L'interféron n'est pas plus efficace que l'aciclovir. Il ne permet pas de réduire la durée de l'épisode. De plus, il présente de nombreux effets indésirables.

- Un autre ECR (Pazin 1987, grade B) étudie l'interféron en injection intramusculaire comparativement à un placebo, chez la femme immunocompétente. Ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la PI et présente un rapport bénéfice risque défavorable avec de nombreux effets indésirables.

- Un ECR (G.R. Kinghorn 1986, grade B) a étudié le cotrimoxazole en association à l'aciclovir dans le traitement de la PI sur une durée de 7 jours.

Les résultats semblent montrer une synergie des deux traitements. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence et présentent un risque de biais. De plus, cette même étude nous montre que le cotrimoxazole seul n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI. On peut donc se demander si l'effet cliniquement significatif retrouvé dans l'association des thérapeutiques n'est pas essentiellement le fait du traitement par aciclovir.

Par ailleurs, il s'agit du seul essai ayant étudié le cotrimoxazole en association à l'aciclovir.

- Un ECR (Batcheler 1986, grade B) étudie l'interféron bêta en application topique. Ce traitement n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la PI.

* Méta-analyses

Une méta-analyse étudie le Clinacanthus nutans 5% topique versus placebo et versus aciclovir (galénique non précisée) pendant 3 à 7 jours. La cicatrisation des lésions à 3 jours est améliorée versus placebo. Il n'y a pas de bénéfice démontré comparativement à l'aciclovir.

A ce jour, les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander ce traitement seul ou en association.

6	Avis du groupe de travail
AE	<p>L'aloé vera topique 3 fois par jour a montré son efficacité dans le traitement de la PI herpétique génitale sur une durée de 5 jours, chez l'homme adulte immunocompétent. Cependant, il n'a pas été comparé au traitement conventionnel et la disponibilité du produit est aléatoire en France.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de l'utiliser en pratique courante en 1ère intention.</p> <p>Il peut être proposé comme alternative en 2^{ème} intention lorsque les lésions herpétiques persistent à 5 jours. Il pourra être utilisé seul ou en association au traitement initialement prescrit (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) après évaluation au cas par cas par le clinicien. La posologie et le nombre d'applications quotidiennes sont à adapter à la tolérance du patient. Les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander une posologie précise.</p>

7	Avis du groupe de travail
AE	<p>L'imiquimod 1% a montré son efficacité dans le traitement de la PI d'herpès génital chez l'homme adulte immunocompétent, avec 2 applications par jour sur une durée de 5 jours. Cependant, il n'a pas été comparé au traitement conventionnel et le dosage employé est inférieur aux dosages disponibles en France (3 et 5%), laissant craindre des effets secondaires supplémentaires.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de l'utiliser en pratique courante en 1ère intention.</p> <p>Il peut être proposé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) comme alternative en 2^{ème} intention chez les patients lorsque les lésions herpétiques persistent à 5 jours.</p> <p>Il pourra être utilisé seul ou en association au traitement initialement prescrit (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) après évaluation au cas par cas par le clinicien. La posologie et le nombre d'applications quotidiennes sont à adapter à la tolérance du patient. Les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander une posologie précise.</p>

8	Avis du groupe de travail
AE	<p>L'interféron alpha-2, par voie sous cutanée, sur une durée de 5 jours n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de l'utiliser en pratique courante.</p>

9	Avis du groupe de travail
---	---------------------------

AE	Le cabexolone 2% et le cicloxolone 2% en topique ne sont pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.
----	---

10	Avis du groupe de travail
AE	L'Idoxuridine 30%, en topique n'est pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

11	Avis du groupe de travail
AE	L'interféron alpha en injection intramusculaire n'est pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

12	Avis du groupe de travail
AE	Le cotrimoxazole 160/180 mg x2/j, seul ou en association à l'aciclovir, n'est pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

13	Avis du groupe de travail
AE	L'interféron-béata topique n'est pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

14	Avis du groupe de travail
AE	L'extrait de plante, Clinacanthus nutans 5%, en topique, n'est pas à recommander dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent.

1.2. Quel est le traitement de la primo-infection chez la femme enceinte ?

Le tableau clinique de l'herpès génital pendant la grossesse ne présente pas de particularité. En pratique, le praticien peut être confronté à deux situations :

- Apparition d'une lésion génitale d'allure herpétique sans antécédent connu d'herpès, il s'agit d'une PI.
- Lésions cliniques génitales chez une femme ayant des antécédents connus d'herpès, il s'agit d'une récurrence.

Le traitement de l'épisode est indiqué, au même titre que chez la femme non enceinte afin de diminuer la sévérité des symptômes et la durée de l'épisode.

La particularité de la femme enceinte, concerne la prophylaxie à partir de 36 semaines d'aménorrhée (SA) (32 SA pour la grossesse gémellaire).

Il est important de noter dans le dossier de la patiente si un épisode clinique d'herpès a eu lieu au cours du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre afin de proposer une prophylaxie au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

1.2.1. Aciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié l'aciclovir dans le traitement de la PI chez la femme enceinte. Neuf guidelines ont été analysées.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	400 mg x3/j Durée : 7–10 jours La durée peut se prolonger au-delà de 10J si guérison incomplète.	Bonne	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode ou une récurrence d'herpès génital en cours de grossesse, pour diminuer la durée des lésions et des symptômes cliniques. Il est possible d'utiliser l'aciclovir 400 mg en trois prises par jour.
B. Milpied 2018 France	200 mg x5/j Durée : 5 à 10 jours	Bonne	RIGHT : R=29,5% AGREE II : 2,5/7	Pour la PI, les 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 une durée d'au moins 5 jours.
M.V. Senat 2018 France	200 mg x5/j Durée = 5 à 10 jours	Bonne	RIGHT : R=51,7% AGREE II : 3,5/7	L'initiation d'un antiviral est recommandée pour un 1er épisode d'herpès en cours de grossesse (Grade C) Le traitement par aciclovir peut-être prescrit à la posologie de 200 mg, 5 fois par jour.
ACOG	400 mg 3x/j	Non décrite	RIGHT :	L'aciclovir permet de réduire la durée et la sévérité des symp-

2020 États-Unis	Durée : 7 à 10 jours (plus de 10 j si guérison incomplète)		R=78,6% AGREE II : 4,5/7	tômes lors d'un épisode d'herpès en cours de grossesse. Pour les patientes qui présentent une PI au 3e trimestre, il est indiqué de traiter l'épisode de PI puis de poursuivre le traitement anti viral par une prophylaxie jusqu'à l'accouchement. (Grade B)
Nouvelle-Zélande 2017	Aciclovir : en alternative au valaciclovir. Posologie non décrite.	Non décrite	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	Le traitement de la PI en cours de grossesse est indiqué par valaciclovir en première intention. L'aciclovir est une alternative.
SAPPG 2020 Australie	400 mg x3/j Durée : 5 jours	Non décrite	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	Il est recommandé de traiter par un antiviral (aciclovir ou valaciclovir) l'épisode de PI au cours du 1er et 2e trimestre. Puis une prophylaxie sera proposée au 3e trimestre. Pour les femmes présentant un 1er épisode clinique au cours du 3e trimestre, traiter comme une PI puis poursuivre par une prophylaxie jusqu'à l'accouchement. Le traitement de la PI est indiqué pour une durée courte de 5 jours.
OMS 2021	- 400 mg x 3/j - 200 mg x5/j Durée : 10 jours	Bonne	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Chez la femme enceinte, il est indiqué de traiter la PI par aciclovir si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Les posologies sont les mêmes que pour la femme non enceinte.
Canada 2021	200 mg x4/j Durée : 5 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	Une infection herpétique nouvellement acquise (primaire) pendant la grossesse doit être traitée par l'aciclovir par voie orale.
R.Patel 2017	PI au 1er et 2 ^{ème}	Les données	RIGHT :	- La PI herpétique acquise au 1er et 2e trimestre de la gros-

Europe	<p>trimestre : 400 mg x3/j 200 mg x 5/j</p> <p>Durée : 5 à 10 jours</p> <p>PI au 3^{ème} trimestre : 400 mg x3/j jusqu'à l'accouchement</p>	<p>concernant l'utilisation d'aciclovir pendant la grossesse sont nombreuses et il n'a pas été rapporté d'effets indésirables sur le fœtus ou le nouveau-né, en dehors d'une leucopénie transitoire.</p>	<p>R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>sesse doit être traitée aux mêmes posologies que chez l'adulte.</p> <p>Une prophylaxie sera indiquée par la suite dès 36 SA par aciclovir 400 mg x3/j afin de prévenir le risque de césarienne pour herpès génital.</p> <p>- La PI acquise au 3e trimestre de la grossesse doit faire envisager une césarienne si elle apparaît dans les 6 semaines qui précèdent l'accouchement car le risque d'excrétion virale lors du travail est élevé (Niveau Ib, Grade B)</p> <p>Dans ce cas de PI tardive, le traitement par aciclovir 400 mg x3/j est indiqué jusqu'à l'accouchement.</p>
--------	---	--	--------------------------------------	---

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Neuf guidelines ont étudié le traitement de la PI herpétique chez la femme enceinte par aciclovir.

Il n'y a pas de recommandation spécifique concernant les posologies qui sont identiques à celles de la femme non enceinte.

Toutes les guidelines s'accordent pour dire qu'il faut traiter la PI en cours de grossesse, quel que soit le terme.

- Trois guidelines, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2020, South Australian Perinatal Practice Guideline SAPPG 2020, R. Patel 2017 distinguent deux situations:

Soit la PI survient au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse, deux schémas thérapeutiques sont possibles : 400 mg x3/j ou 200 mg x5/j. La durée de traitement est au minimum de 5 jours. Elle peut même être prolongée au-delà de 10 jours si la guérison est incomplète. Une prophylaxie sera par la suite indiquée à partir de 36 SA jusqu'au terme.

Soit la PI survient au troisième trimestre, il convient de traiter l'épisode puis de poursuivre par la prophylaxie. Dans ce cas, l'aciclovir 400 mg x3/j peut-être débuté jusqu'à l'accouchement.

L'absence d'ECR et de méta-analyse nous laisse à penser que ces recommandations s'appuient sur des études conduites chez l'adulte immunocompétent, les résultats ont été extrapolés à la femme enceinte.

15	Avis du groupe de travail
AE	Lors d'une PI herpétique génitale chez la femme enceinte, le groupe de travail préconise l'aciclovir 200 mg x 5/j pendant 5 jours, à débiter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.
AE	Le traitement peut être poursuivi jusqu'à 10 jours si la guérison est incomplète avec persistance de lésion clinique.
AE	Lors d'un risque d'inobservance, il est proposé de prescrire de l'aciclovir 400 mg x3/j pendant 5 jours, qui permet de diminuer la fréquence des prises. A débiter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.

1.2.2. Valaciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié le valaciclovir dans le traitement de la PI chez la femme enceinte. Neuf guidelines ont été analysées.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	1g x2/j Durée : 7-10 jours	Bonne	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter un 1er épisode d'herpès génital en cours de grossesse, pour diminuer la durée des lésions et des symptômes cliniques. Il est possible d'utiliser le valaciclovir 1 g x2/j
B.Milpied 2018 France	1g x2/j Durée : 5-10 j	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)	RIGHT : R=29,5% AGREE II : 2,5/7	Concernant la PI : Les études ont montré que le traitement antiviral par valaciclovir 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. Il est possible d'utiliser le valaciclovir 1 g x2/j.
M-V. Senat 2018 France	1g x2/j Durée : 5-10 jours	Les données de sécurité sont plus nombreuses pour l'aciclovir. Mais celles-ci peuvent être étendues au valaci-	RIGHT : R=51,7% AGREE II :	L'initiation d'un anti viral est recommandée pour un 1er épisode d'herpès en cours de grossesse (Grade C) Il est possible d'utiliser le valaciclovir 1 g x2/j.

		clovir. Sa prescription facilite l'observance, par la diminution du nombre de prise par jour. (Consensus professionnel)	3,5/7	
ACOG 2020 Etats-Unis	1g x2/j Durée : 7-10 jours	Bonne	RIGHT : R=78,6% AGREE II : 4,5/7	Le valaciclovir permet de réduire la durée et la sévérité des symptômes lors d'un épisode d'herpès symptomatique en cours de grossesse.
Nouvelle-Zélande 2017	1 g x2/j Durée : 7 jours	Bonne	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	valaciclovir indiqué en 1ère intention et efficace pour traiter la PI en cours de grossesse. L'aciclovir est l'alternative thérapeutique. Grade C
SAPPG 2020 Australie	500 mg x2/J Durée : 5 jours	Bonne	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	Il est recommandé de traiter par un anti viral (aciclovir ou valaciclovir) l'épisode de PI au cours du 1er et 2e trimestre. Puis une prophylaxie sera proposée au 3e trimestre. Pour les femmes présentant un 1er épisode clinique au cours du 3e trimestre, traiter comme une PI puis poursuivre par une prophylaxie jusqu'à l'accouchement. Le traitement de la PI est indiqué pour une durée courte de 5 jours.
OMS 2021		Non décrite	RIGHT : R=97,6%	Le valaciclovir n'est pas cité. Pas de justification retrouvée.

			AGREE II : 6,5/7	
Canada 2021		Non décrite	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	Le valaciclovir n'est pas cité. Pas de justification retrouvée.
R. Patel 2017 Europe		Les données d'innocuité concernant l'aciclovir peuvent être extrapolées au valaciclovir en fin de grossesse.	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le valaciclovir n'est pas cité. Pas de justification retrouvée.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Neuf guidelines ont étudié le traitement de la PI herpétique chez la femme enceinte par valaciclovir.

Toutes les guidelines s'accordent à dire qu'il faut traiter la PI en cours de grossesse quel que soit le terme.

A l'exception d'une étude (SAPPG 2020) qui recommande la même posologie que la femme non enceinte (500 mg x2/j), toutes les guidelines préconisent 1 g x2/j sans le justifier.

La durée de traitement est au minimum de 5 jours. Elle peut même être prolongée au-delà de 10 jours si la guérison est incomplète.

Une prophylaxie sera par la suite indiquée à partir de 36 SA jusqu'au terme.

Les données d'innocuité materno-fœtale concernant l'aciclovir peuvent s'appliquer au valaciclovir. Cependant, il n'est pas encore recommandé par certaines guidelines (OMS 2021, Canada 2021, R. Patel 2017)

La Nouvelle Zélande recommande ce traitement en 1^{ère} intention, sans le justifier.

En l'absence d'ECR ayant spécifiquement étudié le traitement de la PI par valaciclovir chez la femme enceinte et l'absence de méta-analyse, les données scientifiques sont insuffisantes et issues des résultats d'ECR réalisé chez la femme non enceinte.

16	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le valaciclovir à la posologie de 500mg 2x/j est recommandé pour une durée de 5 jours dans le traitement de la PI herpétique génitale chez la femme enceinte.</p> <p>Le traitement est à débiter dès le début des symptômes et jusqu'à 5 jours après le début des symptômes.</p> <p>Un ECR a démontré que le valaciclovir à 300mg 2x/j est équivalent en termes d'efficacité à l'aciclovir 200mg x5/j.</p> <p>La formulation de 300mg n'est pas utilisée en France, et ne peut donc être proposée.</p> <p>Cependant, ceci amène à penser qu'une posologie inférieure à 1000 mg x2/j serait suffisante en 1^e intention, tel que le valaciclovir 500 mg x 2/j.</p>
AE	<p>La valaciclovir 1 g x2/j est recommandé pour une durée de 10 jours, par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent.</p>

1.3. Quel est le traitement de la primo-infection chez le patient immunodéprimé ?

1.3.1. Quel est le traitement de la primo-infection chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?

Toutes les régions du monde sont touchées par l'épidémie VIH/SIDA, la prévalence des infections par le VIH ainsi que l'incidence des nouvelles infections sont surtout élevées dans les pays à ressources limitées des zones tropicales. En effet 70% des 37,7 millions de personnes vivant avec le VIH (estimation OMS 2021) vivent en Afrique Sub-Saharienne

Le VIH-1 et le VIH-2 appartiennent à la famille des rétrovirus et se caractérisent par un génome à ARN.

Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes T CD4, les monocytes/macrophages et les cellules de la microglie cérébrale.

La réplication du VIH entraîne, dès la phase précoce, une activation du système immunitaire qui perdure et s'intensifie dans la phase chronique. En parallèle, le VIH détruit le système immunitaire avec une déplétion des cellules exprimant le récepteur CD4. Les patients présentent alors un déficit de l'immunité cellulaire acquis.

Les manifestations cliniques du déficit immunitaire peuvent survenir dès que le seuil de CD4 est inférieur à 350/mm³.

En dessous de ce seuil, le risque et la sévérité des diverses infections deviennent proportionnels au niveau de CD4+.

L'immunodépression chez le patient VIH est dite sévère à partir d'un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ (avis d'expert) avec un risque accru de développer des infections compliquées et des infections opportunistes.

Par ailleurs, les résistances aux thérapeutiques couramment utilisées chez l'immunocompétent sont également plus fréquentes.

L'infection à l'HSV est un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. Une sérologie VIH doit être proposée systématiquement à un patient qui consulte pour herpès génital.

Chez le patient immunodéprimé, les formes d'herpès peuvent être sévères. On observe plus fréquemment des lésions cutanéomuqueuses étendues, nécrotiques, persistantes avec des risques d'atteintes viscérales. (Milpied et al. 2016)

1.3.1.1. Traitement per os

1.3.1.1.1. Aciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant l'aciclovir per os sont issues de six guidelines.

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	200 mg x5/j 400 mg x 3/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les traitements proposés dans le traitement de la PI herpétique, chez l'adulte VIH, sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent : aciclovir, valaciclovir, famciclovir. Cette PI peut être traitée avec les mêmes posologies que chez l'adulte immunocompétent, mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions (Niveau IIB, Grade B). Si les lésions persistent ou que de nouvelles lésions apparaissent après 3 à 5 jours de traitement, il est indiqué de majorer les posologies et de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance. Certains experts recommandent de doubler les posologies standard sur une durée de 10 jours, surtout chez les patients au stade avancé de l'infection avec un taux de CD4+ bas (Niveau IV, Grade C).
M.C.Ramos	400 mg x3/j	Pas d'effet indési-	RIGHT :	Les traitements recommandés et les schémas posologiques

2021 Brésil	200 mg x5/j Durée : 7 à 10 jours	rable sévère.	R=35,0% AGREE II : 4/7	sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent. La présence d'ulcération au niveau génital facilite la transmission du VIH, d'où l'importance de traiter précocement les épisodes d'herpès génitaux.
CDC 2021 Etats-Unis	400 mg x3/j Durée : 5 à 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Les patients immunodéprimés peuvent présenter des formes sévères, atypiques et prolongées d'herpès génital. L'excrétion virale herpétique est majorée chez les patients vivant avec le VIH. Les traitements recommandés dans la PI sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent, mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions.
OMS 2021	400 mg x3/j 200 mg x5/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	L'aciclovir est indiqué dans le traitement de la PI, les posologies sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	400 mg x5/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Chez le patient vivant avec le VIH, la PI peut être sévère et prolongée avec un risque de lésions multiples en l'absence de traitement. Il existe également un risque majoré de complications (hépatite, pneumonie, atteinte neurologique et forme disséminée). Un traitement précoce est recommandé dès les 1er symptômes. Chez les patients présentant des formes avancées du VIH, il faut envisager de doubler les posologies standards. Si de nouvelles lésions se forment après 3-5 jours de traitement, il est indiqué de réaliser un prélèvement viral et des tests de résistance. Les posologies doivent également être

				<p>majorées.</p> <p>L'aciclovir est indiqué avec des doses plus importantes que chez l'immunocompétent : 400 mg, en cinq prises par jour.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions.</p>
R.Patel 2017 Europe	<p>400 mg x5/j</p> <p>Durée : 7 à 10 jours</p>	Pas d'effet indésirable sévère.	<p>RIGHT : R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>La PI herpétique chez le patient vivant avec le VIH peut être plus sévère et prolongée. Le risque de complications et d'extension des lésions est majoré.</p> <p>Chez les patients avec des formes avancées de VIH, il est indiqué de doubler les posologies standards lors d'un épisode de PI (pas de consensus). De plus si de nouvelles lésions se forment à 3-5 jours du début du traitement, de plus fortes doses seront à considérer, il faudra également réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance.</p> <p>Le traitement devra être prescrit au moins 10 jours et jusqu'à la guérison complète des lésions.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Six guidelines se sont intéressées au traitement de la PI herpétique par aciclovir chez le patient vivant avec le VIH.

La PI herpétique chez le patient immunodéprimé par le virus du VIH, peut-être sévère et prolongée avec des complications plus fréquentes en l'absence de traitement. De plus, celle-ci favorise la transmission du VIH.

L'aciclovir per os est indiqué avec les mêmes posologies que l'adulte immunocompétent (400 mg x3/j ou 200 mg x5/j).

La durée de traitement est plus longue, d'environ 10 jours et celui-ci devra être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions.

- Deux guidelines (R. Patel 2014, R.Patel 2017) recommandent l'aciclovir 400 mg en cinq prises par jour, quel que soit le niveau de l'immunodépression.

Si de nouvelles lésions apparaissent à 3-5 jours de l'initiation du traitement, il est indiqué de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance (R. Patel 2014, T. Sindhuja 2021, R.Patel 2017)

Trois guidelines (R. Patel 2014, T. Sindhuja 2021, R.Patel 2017) recommandent chez les patients avec une immunodépression profonde (pas de seuil de CD4+ défini) de doubler les posologies standards.

Il n'est pas retrouvé dans les études de taux seuil de CD4+ à partir duquel l'indication à majorer les posologies est formellement indiquée. Cela dit deux de ces guidelines (R. Patel 2014, R.Patel 2017) recommandent d'emblée une posologie majorée d'aciclovir 400 mg en cinq prises par jour.

En effet, l'immunodépression favorise l'émergence de résistances aux thérapeutiques ; plus l'immunodépression est profonde et plus la résistance aux antiviraux est fréquente.

Le sous dosage en antiviral accroît le risque de développer des résistances.

17	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail préconise chez le patient vivant avec le VIH, lors d'une PI herpétique génitale l'aciclovir per os en 2e intention.</p> <p>Deux situations sont à distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none">- Immunodépression non sévère : aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours- Immunodépression sévère : aciclovir 400 mg x 5/j pendant 10 jours <p>Le groupe de travail justifie sa recommandation de proposer l'aciclovir en 2ème intention en raison de sa fréquence de prise. En effet, la posologie est en cinq prises par jour ce qui diminue l'observance et le confort du patient ; comparativement au valaciclovir en deux prises par jour.</p> <p>En cas d'immunodépression sévère, il est indiqué de majorer les posologies d'aciclovir car les résistances aux antiviraux sont d'autant plus fréquentes que l'immunodépression est profonde. Le sous dosage de l'antiviral favorise l'émergence de résistances.</p>

AE

Le groupe de travail est favorable à l'utilisation d'aciclovir 400 mg x3/j pour 5 jours chez l'immunodéprimé non sévère, par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent.

Ce schéma thérapeutique permet de diminuer le nombre de prise quotidienne et de favoriser l'observance.

Avis des experts lors de la relecture des recommandations :

Un expert rappelle les risques de moins bonne observance lorsque les prises doivent être répétées. Ainsi il y a plus de risque d'induction de résistance.

1.3.1.1.2. Valaciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant le valaciclovir per os sont issues de cinq guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	1000 mg x 2/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	<p>Les traitements proposés dans le traitement de la PI herpétique, chez l'adulte VIH, sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent : aciclovir, valaciclovir, famciclovir.</p> <p>Celle-ci peut être traitée avec les même posologies que chez l'adulte immunocompétent, mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions (niveau IIB, Grade B).</p> <p>Si les lésions persistent ou que de nouvelles lésions apparaissent après 3 à 5 jours de traitement, il est indiqué de majorer les posologies et de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance.</p> <p>Certains experts recommandent de doubler les posologies standards sur une durée de 10 jours (Niveau IV, Grade C), surtout chez les patients au stade avancé de l'infection avec un taux de CD4+ bas.</p>
CDC 2021 Etats-Unis	1000 mg x 2/j Durée : 7 à 10 jours		RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	<p>Les patients immunodéprimés peuvent présenter des formes sévères, atypiques et prolongées d'herpès génital.</p> <p>L'excrétion virale herpétique est majorée chez les patients vivant avec le VIH.</p> <p>Les traitements recommandés dans la PI sont les mêmes que</p>

				chez l'adulte immunocompétent mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions
OMS 2021	500 mg x2/j Durée : 10 jours		RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Le valaciclovir est indiqué dans le traitement de la PI, en alternative à l'aciclovir. Les posologies sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	500 mg 2x/j 1000 mg 2x/j Durée : 10 jours		RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Chez le patient vivant avec le VIH, la PI peut être sévère et prolongée avec un risque de lésions multiples en l'absence de traitement. Il existe également un risque majoré de complications (hépatite, pneumonie, atteinte neurologique et forme disséminée). Un traitement précoce est recommandé dès les 1er symptômes. Chez les patients présentant des formes avancées du VIH, il faut envisager de doubler les posologies standard. Si de nouvelles lésions se forment après 3-5 jours de traitement, il est indiqué de réaliser une culture virale et des tests de résistance. Les posologies doivent également être majorées. Le valaciclovir est indiqué à la posologie de 500 mg à 1 g en deux prises par jour. Le traitement est prescrit pour 10 jours mais doit être poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions.
R.Patel 2017 Europe	500 mg à 1 g x2/j Durée : 10 jours		RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	La PI herpétique chez le patient vivant avec le VIH peut-être plus sévère et prolongée. Le risque de complications et d'extension des lésions est majoré. Chez les patients avec des formes avancées de VIH, il est indiqué de doubler les posologies standards lors d'un épisode

de PI (pas de consensus). De plus si de nouvelles lésions se forment à 3-5 jours du début du traitement, de plus fortes doses seront à considérer, il faudra également réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance.

Le traitement devra être prescrit au moins 10 jours et jusqu'à la guérison complète des lésions.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Cinq guidelines se sont intéressées au traitement de la PI herpétique par valaciclovir chez le patient vivant avec le VIH.

La PI herpétique chez le patient immunodéprimé par le virus du VIH, peut être sévère et prolongée avec des complications plus fréquentes en l'absence de traitement. De plus celle-ci favorise la transmission du VIH.

Deux schémas posologiques sont proposés : 1 g x2/j ou 500 mg x2/j. La durée de traitement est d'environ 10 jours et celui-ci devra être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions.

- Trois guidelines (R. Patel 2014, R. Patel 2017, OMS 2021) s'accordent pour recommander une durée de traitement d'au moins 10 jours.

Si de nouvelles lésions apparaissent à 3-5 jours de l'initiation du traitement, il est indiqué de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance (R. Patel 2014, T. Sindhuja 2021, R. Patel 2017)

Chez les patients avec une immunodépression sévère, il est indiqué de doubler les posologies standard. Il n'est pas retrouvé dans les études de taux seuil de CD4+ à partir duquel la majoration des posologies est formellement indiquée.

Certains experts recommandent, quel que soit le taux de CD4+, de doubler les posologies. Il n'y a pas de consensus retrouvé.

En effet, l'immunodépression favorise l'émergence de résistances aux thérapeutiques ; plus l'immunodépression est profonde et plus la résistance aux antiviraux est fréquente. Le sous dosage en antiviral accroît le risque de développer des résistances.

18	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail préconise chez le patient vivant avec le VIH, lors d'une PI herpétique génitale le valaciclovir en 1ère intention.</p> <p>Deux situations sont à distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none">- Immunodépression non sévère : valaciclovir 500 mg x2/j pendant 5 jours- Immunodépression sévère : valaciclovir 1000 mg x 2/j pendant 10 jours. <p>Le groupe de travail justifie sa recommandation de proposer le valaciclovir en 1ère intention en raison de sa fréquence de prises simplifiée en deux fois par jour, permettant d'améliorer l'observance et le confort du patient.</p> <p>En cas d'immunodépression sévère, il est indiqué de doubler la posologie car les résistances aux antiviraux sont d'autant plus fréquentes que l'immunodépression est profonde.</p>

Le sous dosage de l'antiviral favorise l'émergence de résistances.

Un ECR a démontré que le valaciclovir à 300mg 2x/j est équivalent en termes d'efficacité à l'aciclovir 200mg x5/j.

La formulation de 300mg n'est pas utilisée en France, et ne peut donc être proposée.

Cependant ceci amène à penser qu'une posologie inférieure à 1000 mg x2/j serait suffisante en 1ère intention, tel que le valaciclovir 500 mg x 2/j chez l'immunodéprimé non sévère.

1.3.1.1.3. Famciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant le famciclovir per os sont issues de cinq guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	250 mg x3/j Durée : 7 à 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	<p>Les traitements proposés dans le traitement de la PI herpétique, chez l'adulte VIH, sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent : aciclovir, valaciclovir, famciclovir.</p> <p>Elle peut être traitée avec les même posologies que chez l'adulte immunocompétent, mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions (Niveau IIB, Grade B).</p> <p>Si les lésions persistent ou que de nouvelles lésions apparaissent après 3 à 5 jours de traitement, il est indiqué de majorer les posologies et de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance.</p> <p>Certains experts recommandent de doubler les posologies standards sur une durée de 10 jours (Niveau IV, Grade C), surtout chez les patients au stade avancé de l'infection avec un taux de CD4+ bas.</p>
CDC 2021 Etats-Unis	250 mg x3/j Durée : 7 à 10	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=77,4%	<p>Les patients immunodéprimés peuvent présenter des formes sévères, atypiques et prolongées d'herpès génital.</p> <p>L'excrétion virale herpétique est majorée chez les patients</p>

	jours		AGREE II : 6/7	vivant avec le VIH. Les traitements recommandés dans la PI sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent mais la durée de traitement doit être prolongée jusqu'à la résolution complète des lésions
OMS 2021	250 mg x3/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Le famciclovir est indiqué dans le traitement de la PI, en alternative à l'aciclovir. Les posologies sont les mêmes que chez l'adulte immunocompétent.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	250-500 mg 3x/j Durée : 10 jours	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Chez le patient vivant avec le VIH, la PI peut être sévère et prolongée avec un risque de lésions multiples en l'absence de traitement. Il existe également un risque majoré de complications (hépatite, pneumonie, atteinte neurologique et forme disséminée) Un traitement précoce est recommandé dès les 1ers symptômes. Chez les patients présentant des formes avancées du VIH, il faut envisager de doubler les posologies standard. Si de nouvelles lésions se forment après 3-5 jours de traitement, il est indiqué de réaliser une culture virale et des tests de résistance. Les posologies doivent également être majorées. Le famciclovir est indiqué à la posologie de 250 à 500 mg en trois prises par jour (Niveau IV, Grade C). Le traitement est prescrit pour 10 jours mais doit être poursuivi jusqu'à cicatrisation complète des lésions.
R.Patel 2017 Europe	250-500 mg x3/j	Pas d'effet indésirable sévère.	RIGHT : R=72,5%	La PI herpétique chez le patient vivant avec le VIH peut-être plus sévère et prolongée. Le risque de complications et d'extension des lésions est majoré.

Durée : 10 jours

AGREE II : 5/7

Le famciclovir peut être proposé à la posologie de 250 à 500 mg en 3 prises par jour.

Chez les patients avec des formes avancées de VIH, il est indiqué de doubler les posologies standard lors d'un épisode de PI (pas de consensus). De plus si de nouvelles lésions se forment à 3-5 jours du début du traitement, de plus fortes doses seront à considérer, il faudra également réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance.

Le traitement devra être prescrit au moins 10 jours et jusqu'à la guérison complète des lésions.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Cinq guidelines se sont intéressées au traitement de la PI herpétique par famciclovir chez le patient vivant avec le VIH.

La PI herpétique chez le patient immunodéprimé par le virus du VIH, peut-être sévère et prolongée avec des complications plus fréquentes en l'absence de traitement. De plus celle-ci favorise la transmission du VIH.

Le famciclovir, per os est indiqué avec les mêmes posologies que l'adulte immunocompétent soit 250 mg x 3/j. La posologie peut être doublée à 500 mg x3/j.

La durée de traitement est d'environ 10 jours et celui-ci devra être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions.

- Trois guidelines (R. Patel 2014, R.Patel 2017, OMS 2021) s'accordent pour recommander une durée de traitement d'au moins 10 jours.

Si de nouvelles lésions apparaissent à 3-5 jours de l'initiation du traitement, il est indiqué de réaliser une culture virale et des tests à la recherche de résistance (R. Patel 2014, T. Sindhuja 2021, R.Patel 2017)

Chez les patients avec une immunodépression sévère, il est indiqué de doubler les posologies standards. Il n'est pas retrouvé dans les études de taux seuil de CD4+ à partir duquel l'indication à majorer les posologies est formellement indiquée.

Certains experts recommandent, quel que soit le taux de CD4+, de doubler les posologies. Il n'y a pas de consensus retrouvé.

En effet, l'immunodépression favorise l'émergence de résistance aux thérapeutiques ; plus l'immunodépression est profonde et plus la résistance aux antiviraux est fréquente.

Le sous dosage en antiviral accroît le risque de développer des résistances.

* Selon le VIDAL (non identifié à travers notre revue systématique) :

L'efficacité du famciclovir chez les patients immunocompétents présentant un premier épisode d'herpès génital a été mise en évidence dans trois études contrôlées versus un comparateur. Deux études contrôlées versus placebo chez des patients immunocompétents ainsi qu'une étude contrôlée versus un comparateur chez des patients infectés par le VIH présentant des récurrences d'herpès génital ont mis en évidence l'efficacité du famciclovir.

19	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances et du fait de son coût avec un impact médico-économique défavorable, le famciclovir n'est pas recommandé.

1.3.1.2. Traitement intra-veineux

1.3.1.2.1. Aciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant l'aciclovir IV sont issues de cinq guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	5 mg/kg/8h	Non décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	L'aciclovir en IV peut être utilisé chez le patient vivant avec le VIH, dans les formes sévères de PI. Il sera ensuite poursuivi par l'aciclovir per os pour une durée totale de traitement d'au moins 10 jours.
CDC 2021 Etats-Unis	5 à 10 mg/kg/8h	Non décrit	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6,7/7	L'aciclovir en IV est indiqué dans les formes sévères.
M.C. Ramos, 2021 Brésil	5 à 10 mg/kg/8h Durée : 5 à 7 jours ou jusqu'à guéri- son clinique puis relais per os	Non décrit	RIGHT : R=35,0% AGREE II : 4/7	L'aciclovir en IV est indiqué chez les patients immunodépri- més avec des lésions extensives. Le traitement diminue l'intensité et la durée des symptômes s'il est débuté précocement.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	5 à 10 mg/kg/8h Durée : 2 à 7 jours	Non décrit	RIGHT : R=53,1%	L'aciclovir IV est indiqué dans les formes sévères. Le traitement IV peut-être poursuivi sur une durée de 2 à 7 jours, ou jusqu'à amélioration clinique puis relayé par de

	puis relais per os.		AGREE II : 4,5/7	l'aciclovir per os, pour une durée totale de traitement d'au moins 10 jours (Niveau IV, grade C).
R.Patel 2017 Europe	5 à 10 mg/kg/8h Durée : 2 à 7 jours puis relais per os.	Non décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	L'aciclovir en IV est indiqué dans les formes sévères. Le traitement IV peut-être poursuivi sur une durée de 2 à 7 jours, ou jusqu'à amélioration clinique puis relayé par de l'aciclovir per os, pour une durée totale de traitement d'au moins 10 jours (Niveau IV, grade C).

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Cinq guidelines ont étudié l'aciclovir IV chez le patient vivant avec le VIH.

Le traitement par aciclovir IV est indiqué dans les formes sévères d'herpès génital (lésions extensives, atteintes d'organe) chez le patient vivant avec le VIH, requérant une hospitalisation.

La posologie est de 5 à 10 mg/kg/8h pour une durée de traitement allant de 2 à 7 jours. Cette durée est à adapter à l'évolution clinique des lésions. Dès amélioration, il est possible d'effectuer un relais par aciclovir per os pour une durée totale de traitement d'au moins 10 jours.

Il n'est pas précisé dans quelle indication il est proposé de prescrire d'emblée une posologie de 10 mg/kg/8h d'aciclovir IV en dehors de la méningo-encéphalite herpétique.

20	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail recommande l'aciclovir par voie IV dans la PI herpétique génitale chez le patient vivant avec le VIH, si celle-ci est sévère (atteinte d'organe, lésions extensives et disséminées).</p> <p>Deux situations sont à distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none">- Soit l'immunodépression est non sévère : 5 mg/kg/8h pendant 5 jours.- Soit l'immunodépression est sévère : 10 mg/kg/8h pendant 7 à 14 jours selon les cas, avec possibilité de réaliser un relais per os dès amélioration clinique. <p>En cas d'atteinte du système nerveux central avec méningo-encéphalite herpétique, la posologie recommandée est de 10 mg/kg/8h pour une durée minimale de 14 jours.</p> <p>Le groupe de travail préconise de se référer aux recommandations spécifiques dans ce cas précis.</p>

1.3.2. Quel est le traitement de la primo-infection chez les autres patients immunodéprimés ?

L'immunodépression sévère, acquise ou congénitale est variable et dépend de nombreux facteurs (cancer solide ou hémopathie, traitements immunosuppresseurs, délai pré et post greffe, caractéristiques individuelles, type de greffe...).

Les infections herpétiques sont plus fréquentes, avec des manifestations cliniques plus sévères et une réponse diminuée aux thérapeutiques par rapport à l'adulte immunocompétent (Henze et al. 2022).

1.3.2.1. Traitement per os

1.3.2.1.1. Aciclovir

Une guideline a étudié l'aciclovir dans la PI herpétique chez l'adulte immunodéprimé transplanté d'organe. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
D.H. Lee 2019 Etats-Unis	400 mg x3/j Durée : Minimum 5 à 7 jours Jusqu'à guérison clinique complète	Non décrite	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée : patient transplanté d'organe La PI herpétique chez le patient immunodéprimé peut-être traité par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, par voie orale. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions avec un minimum de 5 à 7 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guideline

- D.H. Lee recommande un traitement par aciclovir per os 400 mg x3/j pour une durée moyenne de 7 jours, chez les patients transplantés d'organe.

Ces données se basent sur un ECR qui concerne la PI chez l'immunocompétent (Mertz, 1984).

21	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail recommande chez le patient transplanté d'organe, l'aciclovir 400 mg x 5/j pendant 10 jours.</p> <p>En raison de l'immunodépression sévère il est justifié de majorer les posologies d'aciclovir car le sous dosage favorise l'émergence de résistance aux antiviraux.</p>

Avis des experts lors de la relecture des recommandations :

Un expert rappelle les risques de moins bonne observance lorsque les prises doivent être répétées. Ainsi il y a plus de risque d'induction de résistance.

1.3.2.1.2. Valaciclovir

Une guideline a étudié le valaciclovir dans la PI herpétique chez l'adulte immunodéprimé transplanté d'organe. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
D.H.Lee 2019 Etats-Unis	1000 mg x2/j Durée : 5 à 7 jours		RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée : patient transplanté d'organe La PI herpétique chez le patient immunodéprimé peut être traitée par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, par voie orale. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions avec un minimum de 5 à 7 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guideline

- D.H.Lee recommande un traitement par valaciclovir per os 1000 mg x2/j pour une durée d'un moins 5 jours, chez les patients transplantés d'organe.

Ces données se basent sur un ECR qui concerne la PI chez l'adulte immunocompétent (FIFE, 1997).

22	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail recommande chez le patient transplanté d'organe, le valaciclovir 1000 mg x2/j pendant 10 jours.</p> <p>En raison de l'immunodépression sévère il est justifié de majorer les posologies d'aciclovir car le sous dosage favorise l'émergence de résistance aux antiviraux.</p> <p>Ce traitement est recommandé en 1ère intention car il permet de favoriser l'observance en diminuant la fréquence des prises, comparativement à l'aciclovir.</p>

1.3.2.1.3. Famciclovir

Une guideline a étudié le famciclovir dans la PI herpétique chez l'adulte immunodéprimé transplanté d'organe. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
D.H. Lee 2019 Etats-Unis	500 mg x2/j Durée : 5 à 7 jours	Non décrite	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée : patient transplanté d'organe La PI herpétique chez le patient immunodéprimé peut être traitée par aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, par voie orale. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions avec un minimum de 5 à 7 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guideline

- D.H.Lee recommande un traitement par famciclovir per os 500 mg x2/j pour une durée d'un moins 5 jours chez les patients transplantés d'organe. Ces données ne se basent sur aucun ECR. Une revue (Patel 2007) a été retrouvée dans la bibliographie mais ne préconise pas la posologie sus citée.

* Selon le VIDAL (non identifié à travers notre revue systématique) :

L'efficacité du famciclovir chez les patients immunocompétents présentant un premier épisode d'herpès génital a été mise en évidence dans trois études contrôlées versus un comparateur. Deux études contrôlées versus placebo chez des patients immunocompétents ainsi qu'une étude contrôlée versus un comparateur chez des patients infectés par le VIH présentant des récurrences d'herpès génital ont mis en évidence l'efficacité du famciclovir.

23	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances et du fait de son coût avec un impact médico-économique défavorable, le famciclovir n'est pas recommandé dans le traitement de la PI herpétique génitale chez l'adulte transplanté d'organe.

1.3.2.2. Traitement intra-veineux

1.3.2.2.1. Aciclovir

Deux guidelines ont étudié l'aciclovir en IV chez l'immunodéprimé. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Étude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	<p>Forme localisée</p> <p>5 mg/kg/8h</p> <p>Durée : 7 à 10 jours</p> <p>Forme sévère (disséminée, neurologique, viscérales)</p> <p>10 mg/kg/8h</p> <p>Durée : au moins 14 jours</p>	Non décrite	<p>RIGHT : R=76,8%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>Population immunodéprimée concernée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients atteints d'une hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - Les patients atteints de cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, check-point inhibitors, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - Les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>Chez les patients atteints d'une forme sévère d'herpès : lésions cutanées disséminées, atteinte du système nerveux central ou d'autres organes, il est indiqué d'initier un traitement par Aciclovir IV.</p> <p>L'aciclovir IV peut également être envisagé en 1ère intention,</p>

				si l'immunosuppression est sévère devant le risque majoré de complications.
D.H.Lee 2019 Etats-Unis	10 mg/kg/8h Durée : jusqu'à la résolution de l'épisode ou 14 jours	Non décrite	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée concernée : - Patient transplanté d'organe La PI herpétique chez le patient immunodéprimé peut-être sévère avec extension des lésions, atteinte viscérale ou du système nerveux central. L'indication est un traitement par aciclovir IV. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète de l'épisode. Un relais per os pourra être envisagé. Dans les atteintes neurologiques le traitement est d'au moins 14 jours et peut être prolongé jusqu'à 21 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L. Henze propose l'aciclovir 5 mg/kg/8h chez le patient atteint d'un cancer si l'immunosuppression est importante, plutôt que d'envisager un traitement per os afin de limiter le risque de complication.

Chez les patients avec une forme sévère, l'aciclovir est indiqué à la posologie de 10 mg/kg/8h pour une durée d'au moins 14 jours. Concernant la durée de traitement il n'y a pas de distinction faite dans la recommandation entre les différentes atteintes herpétiques (système nerveux central et autres organes).

- D.H.Lee, préconise l'aciclovir en IV à 10 mg/kg/8h pour une durée d'au moins 14 jours. Ces données se basent sur des essais qui ont étudié le traitement de l'encéphalite herpétique.

Ceci explique la posologie proposée ci-dessus.

24	Avis du groupe de travail
AE	Le groupe de travail recommande l'aciclovir 10 mg/kg/8h chez l'adulte immunodéprimé (cancers ou transplantation d'organe) pour les formes de PI sévères (lésions extensives, atteinte d'organe hors système nerveux central). La durée de traitement est de 7 à 14 jours selon les cas.
AE	Le traitement par aciclovir IV peut être prolongé jusqu'à 14 jours par voie IV ou avec un relais per os selon l'évolution clinique (hors signes neurologiques).
AE	Lorsqu'il existe des signes neurologiques évocateurs d'une méningo-encéphalite herpétique, il est recommandé d'utiliser de l'aciclovir 10 mg/kg/8h. (se référer aux recommandations spécifiques) pour une durée d'au moins 14 jours.

1.3.2.2.2. Penciclovir

Un ECR a étudié le penciclovir chez le patient immunodéprimé. Aucune guideline et aucune méta-analyse n'ont été retrouvées.

Tableau 1 : ECR

Études	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
H. M. Lazarus 1999	Aciclovir 5mg/kg/8h (débuté dans les 72h de l'apparition des lésions) Versus Penciclovir 5 mg/kg/8h Versus Penciclovir 5 mg/kg/12h Durée 7 jours	428 (342) n = 18 avec atteinte génitale	Apparition de nouvelles lésions pendant le traitement : - Aciclovir : 19% - Penciclovir 5 mg/kg/8h : 21% - Penciclovir 5 mg/kg/12h : 19% Pas de différence significative Durée de guérison (médiane) : 8 jours pour les 3 groupes Pas de différence significative	Excrétion virale (durée médiane) : 4 jours pour les 3 groupes Pas de différence significative	Pas de différence significative. - Effets secondaires les plus rapportés : fièvre, nausées.	Faible A	Cette étude concerne les patients immunodéprimés pour une pathologie hématologique (leucémie, lymphome, syndrome myélodysplasique, myélome multiple, ...), greffé ou une pathologie rhumatologique chronique. Il était exclu les femmes enceintes, les patients vivant avec le VIH +, les atteintes diffuses de l'HSV ou la présence d'une insuffisance rénale/hépatique. Il n'existe pas de différence significative entre le penciclovir (toutes posologies) et l'aciclovir concernant l'efficacité clinique et biologique. La tolérance était comparable. Le penciclovir est donc efficace et bien toléré. Il permet un traitement toutes les 12h, ce qui permet de diminuer le nombre d'injections à réaliser.



Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (Lazarus 1999, grade A) a étudié l'aciclovir 5mg/kg/8h dans le traitement de la PI et des épisodes de récurrences chez les patients immunodéprimés, comparé au penciclovir (5 mg/kg/8h et 5mg/kg/12h).

L'efficacité clinique et biologique est similaire entre les 3 groupes. La tolérance est comparable. Cependant, le penciclovir n'est pas disponible en France.

25	Avis du groupe de travail
AE	Le groupe de travail ne recommande pas le penciclovir dans le traitement de la PI herpétique chez le patient immunodéprimé ; en raison de son absence de disponibilité en France.

2. Quel est le traitement de la récurrence herpétique génitale chez l'adulte immunocompétent, immunodéprimé et la femme enceinte ?

La récurrence de l'herpès génital est définie par la réactivation de l'infection latente localisée dans les ganglions sensitifs sacrés. Elle est favorisée par divers facteurs (fièvre, stress, menstruation, effet mécanique des rapports sexuels...).

La présentation clinique est moins bruyante que la PI et de durée plus courte (environ 5 jours). Des prodromes (hypoesthésie, brûlures, prurit) sont fréquents dans les 24H qui précèdent l'éruption.

Cliniquement, on observe un bouquet vésiculo-pustuleux, évoluant vers des érosions confluentes à contours polycycliques. Le siège de la récurrence est en général fixe pour un même patient. Une adénopathie peut être associée.

Des variantes cliniques sont possibles et source d'erreur diagnostique avec risque de dissémination de l'herpès génital. On peut en effet observer de discrètes érosions, fissures, œdème vulvaire isolé.

Dans le traitement de la récurrence, deux situations sont à distinguer :

- Le traitement de l'épisode de récurrence appelé traitement curatif. L'objectif est ici de soulager le patient en réduisant la durée des symptômes d'environ 1 à 2 jours et leur sévérité. Les patients peuvent bénéficier d'une ordonnance prescrite en amont, ce qui leur permet de prendre le traitement précocement dès les prodromes, sans attendre de consulter un médecin. En effet, au-delà de 48h l'effet du traitement curatif n'a pas été démontré. Grade AE
-
- Le traitement suppressif de la récurrence appelé également prophylaxie. L'objectif est ici de prévenir l'apparition de récurrence herpétique.

2.1. Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez l'adulte immunocompétent ?

2.1.1. Traitement per os

2.1.1.1. Aciclovir

Sept ECR, dix guidelines et une méta-analyse ont étudié l'Aciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
A. E. Nilsen 1982	200 mg x 5/j Durée : 5 j Vs placebo	n = 85 (83)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 5 j - Groupe placebo : 6 j p < 0,01	Durée de l'excrétion virale - Groupe aciclovir : 1 j - Groupe placebo : 2 j p < 0,001	Pas d'effets indésirables rapportés	Intermédiaire B	L'aciclovir est efficace et bien toléré chez les patients présentant un épisode de récurrence herpétique au niveau génital sur une durée de 5 jours. Résultats significatifs.
M.Ruhnnek-Forsbeck 1985	200 mg x 5/j Durée : 5 j Vs placebo	113 (113)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4 j - Groupe placebo :		Pas d'effets indésirables rapportés	Intermédiaire B	L'aciclovir est efficace dans le traitement curatif de la récurrence. Il diminue le temps de guérison clinique.

			bo : 7,5 j p < 0,001				
A. Wald 2002	800 mg x3/j Durée : 2 j Vs placebo	84 (84)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4 j IQR : 3,3-6,5 - Groupe placebo : 6 j IQR : 5-10 p < 0,01	Durée de l'excrétion virale - Groupe aciclovir : 25 H IQR : 19,5 – 45,5 - Groupe placebo : 58,5 H IQR : 33-89 p = 0,04	Pas d'effets indésirables rapportés	Faible A	Cette étude montre que l'aciclovir en thérapie courte sur deux jours est efficace dans le traitement de la récurrence herpétique. La thérapie courte sur deux jours est une alternative au schéma standard de traitement sur cinq jours.
N.J. Bodsworth 1997	Valaciclovir 500 mg x2/j Vs Aciclovir 200 mg x5/j Durée : 5 j	739 (739)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4,6 j - Groupe valaciclovir : 4,7 j HR : 0,93 (0,79-1,08) p = 0,34	Durée de l'excrétion virale - Groupe aciclovir : 2 j - Groupe valaciclovir : 2 j HR : 0,98 (0,75-1,27)	Pas de différence d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement. Absence d'effet indésirable sévère rapporté.	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 500 mg 2x/j est d'une efficacité équivalente à l'aciclovir 200 mg x5/j, dans le traitement épisodique de la récurrence. Le profil de tolérance et de sécurité du valaciclovir est comparable à celui de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeutique intéressante

							permettant de diminuer le nombre de prises par jour.
S.K. Ty- ring 1998	Valaciclovir 1 g x2/j Vs Aciclovir 200 mg x 5/j Vs placebo Durée : 5 j	1200 (1200)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4,8 j - Groupe valaciclovir : 4,8 j - Groupe placebo : 5,9 j HR (valaciclovir vs placebo) : 1,66 (1,38-2,01) p < 0,001 HR (aciclovir vs placebo) : 1,71 (1,41-2,06) p < 0,001 Pas de différence significative entre l'aciclovir et le valaciclovir.		Pas de différence d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement.	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 1 g 2x/j est d'une efficacité équivalente à l'aciclovir 200 mg x5/j, dans le traitement épisodique de la récurrence. Les deux traitements sont plus efficaces que le placebo avec des résultats significatifs. Le profil de tolérance et de sécurité du valaciclovir est comparable à celui de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeutique intéressante permettant de diminuer le nombre de prises par jour.

O. Chosidow 2001	Famciclovir 125 mg x2/j Versus Aciclovir 200 mg x5/j Durée : 5 jours	380 (380)	Durée moyenne de guérison : - Famciclovir : 5,1 j IC : 4,7 – 5,5 - Aciclovir : 5,4 j IC : 4,9 – 5,8 Pas de « p »		Pas de différence entre les deux groupes. Pas d'effet indésirable grave.	Faible A	Cette étude cherche à démontrer l'équivalence du famciclovir et de l'aciclovir dans le traitement d'épisodes de récurrence herpétique génitale. Le famciclovir en deux prises par jour présente une efficacité et une tolérance comparables à l'aciclovir en cinq prises par jour. Les résultats sont significatifs en faveur de l'équivalence des thérapeutiques.
Kinghorn 1992	Aciclovir 400 mg x2/j (n = 53) Versus Isoprinosine 500 mg x2/j (n = 49) Versus Placebo (n= 24) Durée : 6 mois	126 (126)	Durée moyenne des récurrences : - aciclovir : 6,4 j - isoprinosine : 8,2 j - Placebo : 7,7 j p <0,05 pour le groupe aciclovir		Pas d'effets indésirables graves. Effets indésirables mineurs et comparables entre les groupes.	Elevé B	L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine et au placebo dans le traitement des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents (≥ 6 récurrences/an). L'isoprinosine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement curatif de la récurrence.

Tableau 2 : Guidelines

Étude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j - Schéma sur 2 jours : - 800 mg x 3/j 	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=23,6%</p> <p>AGREE II : 4,7/7</p>	<p>La récurrence herpétique est en générale moins sévère et moins longue comparativement à la PI.</p> <p>L'indication d'initier un traitement dépend des symptômes du patient et du retentissement.</p> <p>Le traitement, pour être efficace, doit être débuté précocement dans les 48 heures.</p> <p>L'aciclovir en thérapie courte sur 2 jours ou longue sur 5 jours permet de réduire la sévérité et la durée des symptômes de 1 à 2 jours (niveau I, Grade B). Le schéma thérapeutique sur deux jours présente une efficacité comparable.</p> <p>Il est possible de prescrire l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir, il n'y a pas de traitement qui ait fait preuve d'une supériorité par rapport aux autres (Niveau Ib).</p>
M.C. Ramos 2021 Brésil	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j 	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=35,0%</p> <p>AGREE II : /7</p>	<p>Le traitement curatif de la récurrence herpétique est l'aciclovir pour une durée de cinq jours.</p> <p>Celui-ci doit être débuté, pour être efficace, dès les premiers prodromes (brûlures, douleurs ...).</p>
CDC 2021 Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j 	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=77,4%</p> <p>AGREE II : 6/7</p>	<p>Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par aciclovir, afin de diminuer la durée des symptômes et leur sévérité.</p> <p>L'indication de traitement dépend des symptômes du patient et du retentissement.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 2 jours : - 800 mg x 3/j <p>Note : 400 mg x3/j sur 5 jours est efficace mais non recommandé à cause de la fréquence des prises.</p>			L'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir présentent une efficacité comparable dans le traitement épisodique de la récurrence.
Canada 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 5 jours : - 200 mg x5/j <p>Note : un traitement court par aciclovir 800 mg x3/j pendant 2 jours semble d'une efficacité comparable.</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=63,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par aciclovir selon les symptômes du patient, la sévérité de l'épisode et le retentissement.</p> <p>L'instauration rapide dès la phase prodromique permet de réduire la sévérité et la durée les lésions.</p>
OMS 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j - Schéma sur 2 	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=97,6%</p> <p>AGREE II :6,5 /7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général, moins sévère et moins long d'une durée de 4 à 5 jours.</p> <p>Cependant la durée, la sévérité et le retentissement sont variables d'un patient à l'autre.</p> <p>L'initiation d'un traitement par aciclovir peut permettre de réduire la durée et la sévérité de l'épisode de récurrence.</p>

	<p>jours :</p> <p>- 800 mg x 3/j</p>			
R. Patel 2014 Royaume-Uni	<p>- Schéma sur 5 jours :</p> <p>- 200 mg x 5/j</p> <p>- 400 mg x 3/j</p> <p>- Schéma sur 2 jours :</p> <p>- 800 mg x 3/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de récurrence sont, en général, limités avec des symptômes moins sévères, en comparaison à la PI. La décision d'initier un traitement de la récurrence doit être discuter avec le patient.</p> <p>L'aciclovir permet de diminuer la durée et la sévérité des symptômes, au même titre que l'aciclovir et le famciclovir (niveau Ia, Grade A). La durée de l'épisode est réduite de 1 à 2 jours.</p> <p>Le traitement est à débiter dès les prodromes pour améliorer l'efficacité.</p> <p>La thérapie courte sur 2 jours n'est pas moins efficace que le traitement sur 5 jours.</p> <p>Elle permet d'améliorer l'observance et le confort du patient. Elle présente également un intérêt économique.</p> <p>Elle est à envisager en 1ère intention.</p>
Nouvelle-Zélande 2017	<p>- Schéma sur 2 jours :</p> <p>- 800 mg x 3/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=38,1%</p> <p>AGREE II : 4/7</p>	<p>L'objectif du traitement épisodique de la récurrence est de diminuer la durée des symptômes et de l'excrétion virale, plutôt que la fréquence des récurrences.</p> <p>Le traitement est à débiter dès les prodromes ou un jour après l'apparition des lésions, au-delà le bénéfice n'est pas établi.</p> <p>La prescription doit être rapidement disponible afin que le patient puisse débiter précocement le traitement (grade A)</p> <p>L'aciclovir peut être prescrit sur une durée de 2 jours, en alternative au valaciclovir.</p>

<p>D.Money 2008 Canada</p>	<p>- Schéma sur 5 jours : - 200 mg x 5/j</p> <p>- Schéma sur 2 jours : - 800 mg x 3/j</p>	<p>Pas d'effet indésirable décrit</p>	<p>RIGHT : R=16,4%</p> <p>AGREE II : 2,5/7</p>	<p>Le traitement épisodique par aciclovir est recommandé chez les patients qui présentent des récurrences peu fréquentes, et des symptômes prodromiques bien identifiés.</p> <p>Les épisodes de récurrence ne doivent pas avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients. Dans ce cas un traitement suppressif sera envisagé.</p> <p>Le patient devrait bénéficier d'une prescription en amont, lui permettant de débiter le traitement dès les premiers signes.</p>
<p>R. Patel 2017 Europe</p>	<p>- schéma sur 2 jours : - 800 mg x 3/j</p> <p>Alternative : - schéma sur 5 jours : - 200 mg x 5/j - 400 mg x 3/j – 3 à 5 jours</p>	<p>Pas d'effet indésirable décrit</p>	<p>RIGHT : R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général plus limité avec des symptômes modérés comparativement à la PI.</p> <p>Le retentissement sur la qualité de vie (sexuelle, sociale) est très variable selon les patients et la décision de traiter les épisodes de récurrence doit s'évaluer au cas par cas.</p> <p>En ce qui concerne le traitement épisodique de la récurrence :</p> <p>L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la sévérité et la durée de l'épisode.</p> <p>Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres.</p> <p>L'épisode de récurrence est écourté d'environ 1 à 2 jours (Niveau Ib, Grade A).</p> <p>Les prodrogues (valaciclovir et famciclovir) permettent de diminuer le nombre de prises quotidiennes et de favoriser le confort et la compliance du patient.</p> <p>En ce qui concerne la durée de prescription :</p>

				<p>Plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas d'avantage à traiter un épisode de récurrence plus de 5 jours.</p> <p>Le patient doit initier le traitement le plus précocement possible, soit dans les 24H du début des symptômes, afin d'en garantir l'efficacité.</p> <p>Deux schémas thérapeutiques sont possibles : traitement court sur 1 à 3 jours ou thérapie longue sur 5 jours.</p> <p>Le traitement court est recommandé en 1ère intention.</p>
B. Milpied 2016 France	200 mg x5/j Durée : 5 jours		<p>RIGHT: R=10,6%</p> <p>AGREE II: 2/7</p>	<p>L'aciclovir est efficace pour traiter la récurrence herpétique. Il n'a d'intérêt que dans les épisodes potentiellement importants et/ou prolongés.</p> <p>L'efficacité du traitement dépend de la rapidité d'instauration de celui-ci, dès l'apparition des prodromes.</p> <p>Il peut être prescrit pour une durée de 5 jours à la posologie de 200 mg en cinq prises quotidiennes.</p>

Tab eau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
T-L. Liu 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng	Etude sur 18 ECR, 1399 4 ECR	Durée moyenne de régression clinique des symptômes : - Pas de différence significative		- Pour 5 ECR analysées (N 377) : pas de différence significative entre les deux	AMSTAR 2 : Qualité Méthodologique élevée ROBIS :	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral n'est pas plus efficace que

<p>Baidu</p> <ul style="list-style-type: none"> - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi - gélules de Zhibai Dihuang - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng Jiedu - gélules de Liuwei Dihuang - décoction de Sijunzi modifiée - décoction de Longdan Xiegan - Polygonum Cuspidatum poudre - décoction de Guben Dehumidification <p>Vs</p>	<p>Sujets : 251</p>	<p>dans le groupe HMC + antiviral vs antiviral seul : différence de 0,14 jours (IC 95% -0,38 à 0,10) $p = 0,25$ $I^2 = 0\%$</p>		<p>groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul) $RR = 1,01$ (IC 95% 0,51-2,00) $p = 0,98$</p>	<p>Risque de biais faible</p> <p>PRISMA : Qualité méthodologique élevée</p>	<p>les antiviraux seuls concernant la régression clinique des symptômes pour le traitement curatif des récurrences herpétiques génitales.</p> <p>A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.</p> <p>Cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.</p>
--	---------------------	---	--	--	---	---

Antiviraux comprenant :

- Aciclovir (200 mg 5x/j
ou ou 300 mg 2x/j ou
400mg 3x/j)

- Famciclovir (125 mg
2x/j ou 250 mg 2x/j ou
250mg 3x/j ou 300 mg
2x/j)

- Valaciclovir (300 mg
2x/j ou 300mg 1x/j ou
500 mg 2x/j ou 500mg
1x/j) Durée : de 28 jours
à 6 mois

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (A.E. Nilsen 1982, M. Ruhnek-Forsbeck 1985, de grade B) ont comparé l'aciclovir 200 mg x5/J à un placebo, sur une durée de 5 jours chez l'adulte immunocompétent. Les résultats sont significatifs et montrent que l'aciclovir est plus efficace que le placebo. Il permet de diminuer la durée de l'épisode de 1 à 3 jours.

- Un ECR (A. Wald 2002, grade A) compare l'aciclovir 800 mg x3/j sur une durée courte de deux jours, à un placebo. Le traitement par aciclovir diminue significativement la durée de l'épisode de 3 jours.

- Un ECR (N.J. Bodsworth 1997, grade A) compare l'aciclovir 200 mg x5/j au valaciclovir 500 mg x2/j sur une durée de 5 jours. Le valaciclovir présente une efficacité clinique et biologique comparable à celle de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeutique qui permet de diminuer la fréquence des prises ce qui améliore le confort et l'observance.

- Un ECR (S.K. Tying 1998, grade A) compare l'aciclovir 200 mg x5/j au valaciclovir 1g x2/j et un placebo, sur une durée de 5 jours. L'efficacité clinique du valaciclovir est comparable à celle de l'aciclovir.

- Un ECR (O. Chosidow 2000, grade A) compare l'aciclovir 200 mg x5/j au famciclovir 125 mg x2/j, sur une durée de 5 jours. L'efficacité clinique du famciclovir est comparable à celle de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeutique qui permet de diminuer la fréquence des prises quotidiennes.

- Un ECR compare l'isoprinosine 500 mg x2/j et l'aciclovir 400 mg x2/j. L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine qui n'a pas fait la preuve de son efficacité.

- En ce qui concerne l'excrétion virale, trois ECR (A.E.Nilsen 1982 A.Wald 2002 N.J.Bodsworth 1997) démontrent que l'excrétion virale dure 1 à 2 jours que le patient soit traité ou non par aciclovir.

Ceci est un argument supplémentaire qui a conduit le groupe de travail à ne pas recommander l'initiation d'aciclovir dans la récurrence chez l'adulte immunocompétent au-delà de 48h du début des symptômes.

* Guidelines

- Dix guidelines se sont intéressées au traitement épisodique de la récurrence par Aciclovir.

Toutes les guidelines proposent deux schémas thérapeutiques :

Soit un traitement long sur 5 jours : 800 mg x2/j ou 400 mg x3/j ou 200 mg x5/j (M.C. Ramos ne propose que le traitement long, sans justification)

Soit un traitement court sur 2 jours : 800 mg x3/j (Nouvelle-Zélande, 2017 ne propose que le schéma court, sans justification)

L'aciclovir permet de réduire l'épisode de 1 à 2 jours. L'efficacité du traitement court est équivalente à celle du traitement long sur 5 jours (T. Sindhuja, 2021 ; R. Patel 2014 ; R. Patel 2017) et celui-ci serait indiqué en 1ère intention. Le traitement doit être initié précocement dans les 24/48 h du début des symptômes.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse étudie les effets de l'aciclovir par voie orale dans le traitement d'épisodes de récurrence herpétique génitale en association aux herbes chinoises médicinales (HCM)

Les HCM associés à un antiviral ne sont pas plus efficaces que l'antiviral seul.

Compte tenu du faible niveau de preuves et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une équivalence de ces trois antiviraux, en termes d'efficacité clinique.

Il n'a pas été décrit d'effets indésirables chez les patients ayant reçu les HCM.

26	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail recommande l'utilisation de l'aciclovir dans le traitement curatif de la récurrence chez l'immunocompétent en préconisant la thérapie courte en première intention.</p> <p>La posologie est de 800 mg x3/j sur 2 jours. Ce schéma permet d'améliorer l'observance et présente également un intérêt médico-économique.</p> <p>Le traitement permet de diminuer la durée de l'épisode d'environ un à deux jours et il doit être débuté dans les 48 premières heures du début des symptômes. Il ne présente pas d'intérêt par la suite.</p>
AE	<p>Le groupe de travail recommande l'utilisation de l'aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours dans l'épisode de récurrence.</p> <p>Nous proposons ce schéma en 2ème intention en raison du nombre de prises quotidiennes et de sa durée qui ne favorise pas l'observance.</p>

2.1.1.2. Valaciclovir

Sept ECR, neuf guidelines et une méta analyse ont étudié le valaciclovir chez l'adulte immunocompétent, dans le traitement curatif de la récurrence d'herpès génital. Un ECR a été rajouté. Il étudie le traitement de la récurrence herpétique orale.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité bio-logique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
N.Bodsworth 2009	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir 500 mg x2/J Durée : 3 j - Famciclovir 1 g x2/j Durée : 1 j 	751 (751)	<p>Temps moyen de la prochaine récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir : 33,5 j IQR : 18-67 - Famciclovir : 38 J IQR : 18-73 		Non décrit	Faible A	<p>Cette étude compare l'efficacité du famciclovir et du valaciclovir dans la récurrence de la récurrence herpétique, après traitement épisodique de la récurrence.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements.</p> <p>Le traitement épisodique de la récurrence par</p>

							famciclovir sur 1 jour ou par valaciclovir sur 3 jours n'a pas d'influence sur l'histoire naturelle du virus, et notamment sur le délai avant la prochaine récurrence.
N.J. Bodsworth 1997	2 groupes : - Valaciclovir 500 mg x2/j - Aciclovir 200 mg x5/j Durée : 5 j	739 (739)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4,6 j - Groupe valaciclovir : 4,7 j HR : 0,93 (0,79-1,08) p = 0,34	Durée de l'excrétion virale - Groupe aciclovir : 2 j - Groupe valaciclovir : 2 j HR = 0,98 (0,75-1,27)	Pas de différence d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement. Absence d'effet indésirable sévère rapporté.	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 500 mg 2x/j est d'une efficacité équivalente à l'aciclovir 200 mg x5/j, dans le traitement épisodique de la récurrence. Le profil de tolérance et de sécurité du valaciclovir est comparable à celui de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeu-

							tique intéressante permettant de diminuer le nombre de prises par jour.
S.K. Tyring 1998	- Valaciclovir 1 g x2/j Versus - Aciclovir 200 mg x 5/j Versus placebo Durée : 5 j	1200 (1200)	Guérison clinique : - Groupe aciclovir : 4,8 j - Groupe valaciclovir : 4,8 j - Groupe placebo : 5,9 j - Valaciclovir vs placebo : HR = 1,66 (1,38-2,01) p < 0,001 - Aciclovir vs placebo HR = 1,71 (1,41-2,06) p < 0,001 Pas de différence significative entre		Pas de différence d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement.	Faible A	Le valaciclovir à la posologie de 1 g 2x/j est d'une efficacité équivalente à l'aciclovir 200 mg x5/j, dans le traitement épisodique de la récurrence. Les deux traitements sont plus efficaces que le placebo avec des résultats significatifs. Le profil de tolérance et de sécurité du valaciclovir est comparable à celui de l'aciclovir. C'est une alternative thérapeu-

			l'aciclovir et le valaciclovir.				tique intéressante permettant de diminuer le nombre de prises par jour.
P.A. Leone 2002	<p>- Valaciclovir :</p> <p>- Traitement « court » sur 3 jours : 500 mg x2/j puis placebo sur 2 jours</p> <p>- Traitement « long » sur 5 jours : 500 mg x2/j</p>	800 (800)	<p>Guérison clinique</p> <p>- Valaciclovir 5 jours : 4,7 j</p> <p>- Valaciclovir 3 jours : 4,4 j</p> <p>IC 95% : - 0,1 à 0,4</p> <p>Différence (Hodges-Lehman) : 0,1</p> <p>Pas de « p »</p>		<p>Les effets indésirables sont similaires entre les 2 groupes et modérés.</p> <p>- Effet indésirable le plus fréquent : céphalées (10%)</p>	Faible A	<p>Cette étude compare un traitement court et long de l'épisode de récurrence, par valaciclovir.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative concernant l'efficacité clinique.</p> <p>Le traitement épisodique de la récurrence par valaciclovir sur 3 jours est équivalent à un traitement sur 5 jours.</p>

<p>P. Saiag 1999</p>	<p>- Valaciclovir 500 mg x2/j Vs 1g x1/j Durée : 5 j</p>	<p>922 (922)</p>	<p>Guérison clinique à 6 jours : (% de patient)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir 500 mg x2/j: 78% - Valaciclovir 1 g x1/j: 81 % <p>IC 80 % = 0,2-5,0 Différence = 2,6</p> <p>Equivalence si la limite inférieure de l'IC est supérieure à 0,1</p>		<p>Effets indésirables mineurs et comparables entre les 2 groupes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 500 mg x2/j : 17% - Groupe 1g x1/j: 16 % <p>IC = -2,0 – 4,3</p> <p>Equivalence si limite inférieure de l'IC supérieure à 0,1</p>	<p>Faible A</p>	<p>Cette étude d'équivalence compare les posologies du valaciclovir en termes d'efficacité clinique dans le traitement épisodique de la récurrence.</p> <p>Les résultats sont significatifs.</p> <p>Le valaciclovir 1 g/j ou 500 mg x2/j est équivalent en termes d'efficacité et de tolérance, dans le traitement épisodique de la récurrence.</p>
<p>M.Abudalu 2008</p>	<p>- Famciclovir 1 g x2/j Pendant 1 j Versus</p>	<p>751 (751)</p>	<p>Guérison clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 4,2 j - Valaciclovir : 4,0 j <p>HR = 1,08 (0,88-1,32)</p>		<p>Les effets indésirables sont similaires entre les 2 groupes et modérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - famciclovir : 23 	<p>Faible A</p>	<p>Cette étude de non-infériorité compare le famciclovir et le valaciclovir dans le traitement épisodique de la</p>

	- Valaciclovir 500 mg x2/j Pendant 3 j		p = 0,48		% - valaciclovir : 22 % Effet indésirable le plus fréquent : céphalées. Effets indésirables sévères : - famciclovir N = 2 (1 myocardite, 1 tentative de suicide) - valaciclovir N = 1 (surdosage avec hospitalisation)		réurrence herpétique. Le famciclovir 1 g x2/j sur une durée de 1 jour n'est pas inférieur au valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 jours. La tolérance est équivalente entre les deux traitements.
S.L. Spruance 1996	- Valaciclovir 500 mg x2/j Versus	987 (987)	Guérison clinique (HR par rapport au placebo) - Placebo : 5,9 j		Pas de différence entre les groupes valaciclovir et placebo. Effets indési-	Faible A	Le valaciclovir est plus efficace que le placebo dans le traitement épisodique de la récurrence herpétique.

	1000 mg x 2/j Versus Placebo Durée : 5 jours		- Valaciclovir 1000 mg : 4 j HR = 1,86 (1,56-2,21) p<0,001 - Valaciclovir 500 mg : 4 j HR = 1,94 (1,64-2,31) p<0,001		rables mineurs. Les plus fréquents : céphalées, nausées, diarrhées.		Il est bien toléré. Les deux schémas posologiques, 1000 mg ou 500 mg en deux prises par jour, présentent une efficacité comparable. Cependant cette étude n'avait pas pour objectif de comparer les posologies du valaciclovir.
Spruance 2000	- Valaciclovir 1 jour : 2 g x2 pendant 1 jour Versus - Valaciclovir 2 jours : 2 g x2 le 1er jour puis 1 g x2 le 2e jour Versus	Etude 1 n= 902 - Valaciclovir 1 jour (n= 311) - Valaciclovir 2 jours (n=299)	Etude 1 Durée de l'épisode : Diminuée d'environ 1,1 jour (Valaciclovir 1 j) et de 0,7 jours (Valaciclovir 2 j), comparé au placebo.		Le seul effet indésirable qui survient plus fréquemment dans le groupe traité : céphalées - placebo :4-5% - valaciclovir 1 j : 9-10% - valaciclovir 2 j : 9%	Faible A	Les patients inclus avaient plus de 12 ans et au moins 3 épisodes de récurrences labiales dans l'année précédant l'étude. Le traitement devait être débu-

	Placebo	<p>- placebo (n= 292)</p> <p>Etude 2 n= 954</p> <p>- Valaciclovir 1 jour (n=298)</p> <p>- Valaciclovir 2 jours (n=339)</p> <p>- placebo (n=317)</p>	<p>Valaciclovir 1 j vs placebo : p<0,001</p> <p>Valaciclovir 2 j vs placebo p = 0,008</p> <p>Etude 2 : Diminution de l'épisode en moyenne d'un jour (valaciclovir 1 j) et 0,8 j (valaciclovir 2 j)</p> <p>Comparé au placebo p<0,001</p>			<p>té dans les 24H des 1ers prodromes.</p> <p>Ces 2 ECR montrent qu'un traitement d'un jour par valaciclovir (2g x2) est efficace et bien toléré.</p> <p>Il permet de diminuer la durée de l'épisode d'herpès d'environ un jour comparé au placebo.</p> <p>Il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à traiter par valaciclovir sur 2 jours.</p>
--	---------	---	---	--	--	--

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	<p>Schéma sur 5 jours : - 1 g x1/j</p> <p>Schéma sur 3 jours : - 500 mg x 2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=23,6%</p> <p>AGREE II : 3/7</p>	<p>La récurrence herpétique est en générale moins sévère et moins longue comparativement à la PI.</p> <p>L'indication d'initier un traitement dépend des symptômes du patient et du retentissement.</p> <p>Le traitement, pour être efficace, doit être débuté précocement dans les 48 heures.</p> <p>Le valaciclovir en thérapie longue sur 5 jours ou courte sur 3 jours, permet de réduire la sévérité et la durée des symptômes de 1 à 2 jours (Niveau Ib).</p> <p>Le schéma thérapeutique court sur 3 jours présente une efficacité équivalente et permet d'améliorer la compliance.</p> <p>Il est possible de prescrire l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir, il n'y a pas de traitement qui est fait preuve d'une supériorité par rapport aux autres. (Niveau Ib)</p>
CDC 2021 Etats-Unis	<p>Schéma sur 5 jours : - 1g x1/j</p> <p>Schéma sur 3 jours : - 500 mg x 2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT : R=77,4%</p> <p>AGREE II : 6/7</p>	<p>Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par valaciclovir, afin de diminuer la durée des symptômes et leur sévérité.</p> <p>L'indication à traiter de façon épisodique, la récurrence dépend des symptômes du patient et du retentissement.</p> <p>L'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir présentent une efficacité comparable dans le traitement épisodique de la récurrence.</p>
Canada 2021	Schéma sur 3	Pas d'effet indési-	RIGHT :	Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par valaci-

	<p>jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1g x1/j - 500 mg x 2/j 	<p>rable rapporté</p>	<p>R=63,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>clovir selon les symptômes du patient, la sévérité de l'épisode et le retentissement.</p> <p>Le valaciclovir doit être pris dans les 12H suivant l'apparition des symptômes afin d'améliorer l'efficacité.</p>
OMS 2021	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 500mg x 2/j 	<p>Pas d'effet indésirable rapporté</p>	<p>RIGHT :</p> <p>R=97,6%</p> <p>AGREE II : 6,5/7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général, moins sévère et moins long d'une durée de 4 à 5 jours.</p> <p>Cependant la durée, la sévérité et le retentissement sont variables d'un patient à l'autre.</p> <p>L'initiation d'un traitement par valaciclovir peut permettre de réduire la durée et la sévérité de l'épisode de récurrence.</p> <p>C'est une alternative thérapeutique au traitement par aciclovir.</p>
R. Patel 2014 Royaume-Uni	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 500 mg x 2/j <p>Schéma sur 3 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 500 mg x 2/j 	<p>Pas d'effet indésirable rapporté</p>	<p>RIGHT :</p> <p>R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de récurrence sont, en général, limités avec des symptômes moins sévères, en comparaison à la PI.</p> <p>La décision d'initier un traitement de la récurrence doit être discutée avec le patient.</p> <p>Le valaciclovir permet de diminuer la durée et la sévérité des symptômes, au même titre que l'aciclovir et le famciclovir (Niveau Ia, Grade A)</p> <p>La durée de l'épisode est réduite de 1 à 2 jours.</p> <p>Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, présente un schéma posologique simplifié en deux prises par jour.</p> <p>Le traitement est à débiter dès les prodromes pour améliorer l'efficacité.</p> <p>La thérapie courte sur 3 jours n'est pas moins efficace que le traitement sur 5 jours.</p> <p>Elle permet d'améliorer l'observance et le confort du patient.</p>

				<p>Elle présente également un intérêt économique.</p> <p>Elle est à envisager en 1ère intention.</p>
Nouvelle-Zélande 2017	<p>Schéma sur 3 jours :</p> <p>- 500 mg x 2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT :</p> <p>R=38,1%</p> <p>AGREE II : 4/7</p>	<p>L'objectif du traitement épisodique de la récurrence est de diminuer la durée des symptômes et de l'excrétion virale, plutôt que la fréquence des récurrences.</p> <p>Le traitement est à débiter dès les prodromes ou un jour après l'apparition des lésions, au-delà le bénéfice n'est pas établi.</p> <p>La prescription doit être rapidement disponible afin que le patient puisse débiter précocement le traitement (grade A)</p> <p>Le valaciclovir est indiqué en 1ère intention sur une durée courte de 3 jours.</p>
D.Money 2008 Canada	<p>Schéma sur 3 jours :</p> <p>- 500 mg x 2/j</p> <p>- 1 g x1/j</p>		<p>RIGHT :</p> <p>R=16,4%</p> <p>AGREE II : 2,5/7</p>	<p>Le traitement épisodique par valaciclovir sur une durée de 3 jours, est recommandé chez les patients qui présentent des récurrences peu fréquentes, et des symptômes prodromiques bien identifiés.</p> <p>Les épisodes de récurrence ne doivent pas avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients. Dans ce cas un traitement suppressif sera envisagé.</p> <p>Le patient devrait bénéficier d'une prescription en amont, lui permettant de débiter le traitement dès les premiers signes.</p>
R.Patel 2017 Europe	<p>Schéma sur 3 jours :</p> <p>- 500 mg x 2/j</p> <p>Alternative :</p>		<p>RIGHT :</p> <p>R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général plus limité avec des symptômes modérés, comparativement à la PI.</p> <p>Le retentissement sur la qualité de vie (sexuelle, sociale) est très variable selon les patients et la décision de traiter les épisodes de récurrence doit s'évaluer au cas par cas.</p> <p>En ce qui concerne le traitement épisodique de la récur-</p>

	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <p>-500 mg x 2/j</p>			<p>rence : l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la sévérité et la durée de l'épisode.</p> <p>Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres.</p> <p>L'épisode de récurrence est écourté d'environ 1 à 2 jours (Niveau Ib, Grade A).</p> <p>Les prodrogues (valaciclovir et famciclovir) permettent de diminuer le nombre de prises quotidiennes et de favoriser le confort et la compliance du patient.</p> <p>En ce qui concerne la durée de prescription :</p> <p>Plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas d'avantage à traiter un épisode de récurrence plus de 5 jours.</p> <p>Le patient doit initier le traitement le plus précocement possible, soit dans les 24H du début des symptômes, afin d'en garantir l'efficacité.</p> <p>Deux schémas thérapeutiques sont possibles : traitement court sur 1 à 3 jours ou thérapie longue sur 5 jours.</p> <p>Le traitement court est recommandé en 1ère intention.</p> <p>Le valaciclovir sur une durée de 3 jours à la posologie de 500 mg en deux prises est recommandé en 1ère intention avec un niveau de preuve élevé (Niveau Ib, grade A)</p>
<p>B.Milpied, 2016 France</p>	<p>500 mg x2/j</p>		<p>RIGHT : R=10,6%</p>	<p>Le valaciclovir est efficace pour traiter la récurrence herpétique. Il n'a d'intérêt que dans les épisodes potentiellement</p>

Durée : 5 jours

AGREE II : 2/7

importants et/ou prolongés.

L'efficacité du traitement dépend de la rapidité d'instauration de celui-ci, dès l'apparition des prodromes.

Il peut être prescrit pour une durée de 5 jours à la posologie de 500 mg en deux prises quotidiennes.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets initial (final)	N	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
T-L. Liu, 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng Baidu - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi - gélules de Zhibai Dihuang - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng Jiedu	Etude sur 18 ECR, 1399 4 ECR Sujets : 251		Durée moyenne de régression clinique des symptômes : - Pas de différence significative dans le groupe HMC + antiviral vs antiviral seul : différence de 0,14 jours (IC 95% -0,38 à 0,10) p = 0,25 I2 = 0%		Pour 5 RCT analysées (N = 377) : pas de différence significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul) RR = 1,01 (IC 95% 0,51-2,00) p = 0,098	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral n'est pas plus efficace que les antiviraux seuls concernant la régression clinique des symptômes pour le traitement curatif des récurrences herpétiques génitales. A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.

- gélules de Liuwei Dihuang
- décoction de Sijunzi modifiée
- décoction de Longdan Xiegan
- Polygonum Cuspidatum poudre
- décoction de Guben Dehumidification

Vs

Antiviraux comprenant :

- Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j)
- Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j)
- Valaciclovir (300 mg 2x/j ou 300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou 500mg 1x/j)

Durée : de 28 jours à 6 mois

Cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (M.Abudalu,2008 et N.Bodsworth 2009 de grade A) comparent le valaciclovir 500 mg 2x/j sur une durée de 3 jours au famciclovir 1 g x2/j pris sur une durée de un jour chez l'adulte immunocompétent. Cette étude compare deux thérapies dites « courtes » indiquées dans le traitement épisodique de la récurrence. Ces deux traitements sont d'une efficacité et d'une tolérance comparables.

- Un ECR (N.Bodsworth 1997 , de grade A) compare le valaciclovir 500 mg x2/j à l'aciclovir 200 mg x5/j , sur une durée de 5 jours dans le traitement épisodique de la récurrence. Ces deux traitements sont d'une efficacité et d'une tolérance comparables. Le valaciclovir permet de diminuer le nombre de prise quotidienne. Ceci est un argument pour le proposer en 1ère intention.

- Un ECR (S.K. Tying, 1998, grade A) compare le valaciclovir 1000 mg x2/j à l'aciclovir 200 mg x5/j , sur une durée de 5 jours dans le traitement épisodique de la récurrence. Ces deux traitements sont d'une efficacité et d'une tolérance comparables. Le valaciclovir permet de diminuer le nombre de prise quotidienne, ce qui serait un argument pour le recommander en 1ère intention.

- Un ECR (P.A.Leone 2002 , grade A) compare le valaciclovir 500 mg x2/j sur une durée de 3 jours (thérapie courte) versus sur une durée de 5 jours (thérapie longue).

L'efficacité clinique est comparable entre les deux groupes avec une guérison de l'épisode en moyenne au bout de 4,5 jours.

La thérapie courte sur 3 jours semble être le schéma de prescription à privilégier en 1ère intention chez l'immunocompétent devant l'absence de bénéfice supplémentaire à traiter sur une durée de 5 jours.

- Un ECR (P.Saiag , 1999 de grade A) compare le valaciclovir 1g x2/j au valaciclovir 500 mg x2/j sur une durée de 5 jours, dans le traitement épisodique de la récurrence.

Les deux schémas posologiques sont équivalents en termes d'efficacité et de tolérance. Le pourcentage de patient guéris est le même dans les deux groupes à 6 jours.

Il semble indiqué de prescrire en 1ère intention la posologie la plus faible de Valaciclovir soit du 500 mg x2/j.

- Un ECR (S.L.Spruance 1996, grade A) compare le valaciclovir 500 mg x2/ et 1g x2/j à un placebo dans le traitement épisodique de la récurrence. La guérison clinique de l'épisode est significativement plus courte dans le groupe traité, d'une durée de 4 jours pour les deux schémas posologiques proposés. Cette étude n'avait pas pour objectif principal de comparer l'efficacité des posologies de valaciclovir mais les résultats sont en faveur de l'équivalence.

- Un ECR (Spruance, 2022, grade A) étudie le valaciclovir à forte posologie sur un jour dans le traitement de la récurrence d'herpès labial. Les résultats montrent qu'un traitement court d'un jour permet de diminuer la durée de l'épisode d'en moyenne une journée par rapport au placebo.

Prolonger le traitement par valaciclovir sur 2 jours n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.

En se basant sur les résultats de l'ECR sur l'herpès labial, un traitement très court d'un jour par valaciclovir aurait sa place pour traiter les épisodes de récurrence d'herpès génitaux.

Les deux ECR sus-cités (P. Saiag et S.L. Spruance) présentent un faible risque de biais et démontrent une efficacité comparable du valaciclovir 500 mg x2/j et 1000 mg x2/j dans le traitement épisodique de la récurrence.

L'avis du groupe de travail est de proposer, sur la base de ces données en 1ère intention le valaciclovir 500 mg x 2/J.

500 mg x2/j semble raisonnable en 1ère intention, car d'une efficacité similaire à 1g x2/j.

L'ECR de P.A. Leone présente également un faible risque de biais et amène le groupe de travail à proposer en 1ère intention une thérapie courte sur 3 jours, celle-ci étant d'une efficacité similaire à un traitement sur 5 jours.

* Guidelines

- Neuf guidelines se sont intéressées au traitement épisodique de la récurrence par valaciclovir.

La thérapie courte sur 3 jours, à la posologie de 500 mg x 2/j, est à privilégier en 1ère intention, devant l'efficacité comparable au valaciclovir prescrit sur 5 jours.

Le traitement doit être débuté précocement, au-delà de 48H du début des symptômes l'indication semble marginale.

En effet, l'épisode de récurrence est moins long que la PI, d'une durée d'environ 4 à 5 jours et moins sévère.

De plus, les traitements écourtent l'épisode de 1 à 2 jours, ce qui justifie leur initiation dès les premiers prodromes.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse étudie les effets du valaciclovir par voie orale dans le traitement d'épisodes de récurrence herpétique génitale en association aux HCM.

Les HCM associés à un antiviral ne sont pas plus efficaces que l'antiviral seul.

Compte tenu du faible niveau de preuve et des données scientifiques insuffisantes, les différentes HCM étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une équivalence de ces trois antiviraux, en termes d'efficacité clinique.

Il n'a pas été décrit d'effets indésirables chez les patients ayant reçu les HCM.

27	Avis du groupe de travail
A	Le valaciclovir 500 mg x2/j, est recommandé en 2ème intention, dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent. La durée de traitement est de 3 jours et celui-ci est à initier dès le début des symptômes et jusqu'à 48h après le début des symptômes.

AE	Remettre une ordonnance anticipée aux patients afin qu'ils puissent débuter le traitement dès les premiers prodromes.
AE	<p>Le groupe de travail se positionne pour recommander en 1ère intention le valaciclovir 2000 mg x2 sur une durée d'un jour (hors AMM)</p> <p>Ces données sont issues de résultats significatifs dans le traitement de la récurrence herpétique au niveau labial.</p> <p>Ce schéma thérapeutique permettrait d'améliorer le confort et l'observance avec un traitement sur un jour.</p>

2.1.1.3. Famciclovir

Sept ECR, huit guidelines et une méta-analyse ont étudié le famciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
N. Bodsworth 2008	<p>Famciclovir :</p> <p>- Sur 2 jours : 500 mg une fois puis 250 mg x2/j</p> <p>- Sur 5 jours : 125 mg x2/j</p> <p>Durée : 5 jours</p>	873 (616)	<p>Fréquence des récurrences à 5,5 j</p> <p>- Groupe 500 mg puis 250 mg : 24%</p> <p>- Groupe 125 mg : 28 %</p> <p>Guérison clinique</p> <p>- Groupe 500 mg puis 250 mg : 7,6 %</p> <p>- Groupe 500 mg puis 250 mg : 9,5 %</p> <p>p=0,31</p>		<p>Effets indésirables similaires entre les 2 groupes.</p> <p>Peu fréquents, et modérés.</p> <p>Le plus fréquent : céphalées</p>	Faible A	<p>Cette étude cherche à démontrer la non-infériorité d'un traitement court sur 2 jours, de l'épisode de récurrence, par famciclovir par rapport au traitement sur 5 jours.</p> <p>Les résultats sont significatifs.</p> <p>Le famciclovir 500 mg puis 250 x2/j sur 2 jours n'est pas inférieur et présente une tolérance équiva-</p>

							lente à un traitement par 125 mg x2/j sur 5 jours. Le schéma sur 2 jours permet d'améliorer la compliance et l'observance.
S.L. Sacks 2005	4 groupes Famciclovir : 125 mg 2x/j vs 250 mg x2/j vs 500 mg x2/j vs placebo Durée : 5 jours	308 (308)	Guérison clinique - 125 mg vs placebo 4,3 j HR = 1,48 (1,0-2,0) p=0,02 - 250 mg vs placebo 4,0 j HR = 1,74 (1,2-2,4) p=0,001 - 500 mg vs	Durée de l'excrétion virale - 125 mg vs placebo 1,6 j HR = 3,29 (2,19-4,95) p= 0,0001 - 250 mg vs placebo 1,7 j 3,26 (2,16-4,92) p= 0,0001 - 500 mg vs placebo	Effets indésirables similaires entre les groupes. Effets indésirables modérés. Pas d'effet indésirable grave.	Intermédiaire B	Les résultats sont significatifs pour tous les schémas posologiques comparativement au placebo. Le famciclovir est efficace et permet de diminuer la durée des symptômes et de l'excrétion virale. Il accélère la guérison clinique de l'épisode de récurrence. Ce traitement est efficace dès 125 mg x2/j comparativement au place-

			<p>placebo 3,9 j HR = 3,5 (2,2-5,5) p=0,001</p> <p>Durée des lésions associées à des symptômes (douleur, brûlures...)</p> <p>- 125 mg vs placebo HR = 1,86 (1,30–2,67) p=0,0008</p> <p>- 250 mg vs placebo HR = 1,91 (1,34–2,73) p =0,0004</p> <p>- 500 mg vs placebo</p>	<p>1.4 j HR = 3,56 (2,29–5,53) p =0,0001</p>		<p>bo.</p> <p>L'efficacité est obtenue si le traitement est débuté précocement dans les 6h du début de l'épisode.</p> <p>En ce qui concerne les posologies, les données comparant l'efficacité entre 125 et 500 mg de famciclovir, démontrent qu'il n'y a pas de bénéfice à recevoir une posologie plus importante.</p>
--	--	--	---	--	--	---

			HR =1,87 (1,31–2,68) p =0,0006				
P.Leone 2009	Famciclovir 1g x2 pendant 1 j Vs placebo	230 (230)	Guérison clinique - Famciclovir : 5,3 j - Placebo : 4,7 j Différence : 0,26 j IC 95% : -0,4 – 0,98 p=0,416		Effets indési- rables simi- laires entre les 2 groupes - Famciclovir : 8% - Placebo : 2% Effets secon- daires légers, non respon- sable d'arrêt du traitement	Faible A	Les résultats sont non significatifs. Cette étude montre une effica- cité et une tolé- rance comparable entre le famciclovir et le placebo, dans le traitement de la récurrence herpé- tique sur une durée de 1 jour à la posologie de 1 g x2. Cette étude a été réalisée chez des patients d'Afrique du Sud et des Etats Unis (non caucasiens).
M.Abudalu 2008	- Famciclovir 1 g x2/j pendant 1 j	751 (751)	Guérison clinique - Famciclovir : 4,2 j - Valaciclovir :		Les effets indésirables sont similaires entre les 2 groupes et modérés :	Faible A	Cette étude de non-infériorité compare le famci- clovir et le valaci- clovir dans le traitement épiso-

	<p>Vs</p> <p>- Valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 j</p>		<p>4,0 j</p> <p>HR = 1,08 (0,88-1,32)</p> <p>p = 0,48</p>		<p>- Famciclovir : 23 %</p> <p>- Valaciclovir : 22 %</p> <p>Effet indésirable le plus fréquent : céphalées.</p> <p>Effets indésirables sévères :</p> <p>- Famciclovir N = 2 (1 myocardite, 1 tentative de suicide)</p> <p>- Valaciclovir N = 1 (surdosage avec hospitalisation)</p>		<p>dique de la récurrence herpétique.</p> <p>Le famciclovir 1 g x2/j sur une durée de 1 jour n'est pas inférieur au valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 jours.</p> <p>La tolérance est équivalente entre les deux traitements.</p>
<p>O. Chosidow, 2000</p>	<p>Famciclovir 125 mg x2/j</p> <p>Vs</p>	<p>380 (380)</p>	<p>Durée moyenne de guérison</p> <p>- Famciclovir : 5,1 j</p>		<p>Pas de différence entre les deux groupes.</p> <p>Pas d'effet</p>	<p>Faible A</p>	<p>Cette étude cherche à démontrer l'équivalence du famciclovir et de l'aciclovir dans le traitement épi-</p>

	<p>Aciclovir 200 mg x5/j</p> <p>Durée : 5 jours</p>		<p>IC : 4,7 – 5,5</p> <p>- Aciclovir : 5,4 j</p> <p>IC : 4,9 – 5,8</p> <p>Différence moyenne entre les 2 traitements : 0,25 avec IC : -0,32-0,82</p> <p>Pas de « p »</p>		<p>indésirable grave.</p>	<p>sode de la récur- rence herpétique génitale.</p> <p>Le famciclovir en deux prises par jour présente une efficacité et une tolérance compa- rable à l'aciclovir en cinq prises par jour.</p> <p>Les résultats sont significatifs en faveur de l'équivalence des thérapeutiques.</p>	
Aoki, 2006	<p>Famciclovir 1 g x 2/j</p> <p>Vs</p> <p>Placebo</p> <p>Les patients devaient débu- ter le traitement 6H après le début des 1ers symptômes.</p>	519 (329)	<p>Durée de l'épisode</p> <p>- Famciclovir 4,3 j</p> <p>- placebo : 6,1 j</p> <p>p<0,001</p> <p>HR = 1,64</p> <p>Durée des</p>		<p>Peu d'effet indésirable</p> <p>Comparable entre les 2 groupes.</p> <p>Le plus fré- quent : cépha- lées</p>	<p>Faible A</p>	<p>Les patients inclus devaient avoir eu au moins 4 épi- sodes de récur- rences dans les 12 derniers mois.</p> <p>Les résultats sont significatifs.</p> <p>Le famciclovir sur un jour permet de diminuer l'épisode d'environ 2 jours,</p>

			<p>symptômes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir <p>3,3 j</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo: 5,4 j <p>HR = 1,6</p> <p>IC 95% = 1,2-2,2</p> <p>p<0,001</p>			<p>comparé au placebo.</p> <p>Le traitement est bien toléré.</p>
N. Bodsworth 2009	<p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir <p>500 mg x2/J</p> <p>Durée : 3 j</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir <p>1 g x2/j</p> <p>Durée : 1 j</p>	751 (751)	<p>Temps moyen de la prochaine récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir : 33,5 j <p>IQR : 18-67</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 38 J <p>IQR : 18-73</p>	Non décrit	Faible A	<p>Cette étude compare l'efficacité du famciclovir et du valaciclovir dans la récurrence de la récurrence herpétique, après traitement épisodique de la récurrence.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements.</p> <p>Le traitement épisodique de la récurrence par famciclovir sur 1 jour ou par valaciclovir sur 3 jours</p>

n'a pas d'influence sur l'histoire naturelle du virus, et notamment sur le délai avant la prochaine récurrence.

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	Schéma sur 5 jours : - 125 mg x2/j Schéma court : - 1g x2 pendant 1 j - 500 mg en une fois puis 250 mg 2x/j pendant 2 j	Pas d'effet indésirable rapporté	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	La récurrence herpétique est en général moins sévère et moins longue comparativement à la PI. L'indication d'initier un traitement dépend des symptômes du patient et du retentissement. Le traitement, pour être efficace, doit être débuté précocement dans les 48 heures. Le famciclovir en thérapie longue sur 5 jours ou courte sur 1 à 2 jours permet de réduire la sévérité et la durée des symptômes de 1 à 2 jours (Niveau 1 B). Le schéma thérapeutique court présente une efficacité équivalente et permet d'améliorer la compliance. Il est possible de prescrire l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir, il n'y a pas de traitement qui est fait preuve d'une supériorité par rapport aux autres (Niveau IB).
CDC 2021	Schéma sur 5	Pas d'effet indési-	RIGHT :	Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par famci-

États-Unis	<p>jours :</p> <p>- 125 mg x2/j</p> <p>Schéma court :</p> <p>- 1g x2 pendant 1 j</p> <p>- 500 mg en une fois puis 250 mg 2x/j pendant 2 j</p>	rable rapporté	<p>R=77,4%</p> <p>AGREE II :</p> <p>6/7</p>	<p>clovir afin de diminuer la durée des symptômes et leur sévérité.</p> <p>L'indication à traiter la récurrence dépend des symptômes du patient et du retentissement.</p> <p>L'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir présentent une efficacité comparable dans le traitement épisodique de la récurrence.</p>
Canada 2021	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <p>- 125 mg x2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT :</p> <p>R=63,1%</p> <p>AGREE II :</p> <p>4,5/7</p>	<p>Le traitement curatif de la récurrence est indiqué par famciclovir selon les symptômes du patient, la sévérité de l'épisode et le retentissement.</p> <p>Le famciclovir doit être pris dans les 6h suivant l'apparition des symptômes afin d'améliorer l'efficacité.</p>
OMS 2021	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <p>- 250 x2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT :</p> <p>R=97,6%</p> <p>AGREE II :</p> <p>6,5/7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général, moins sévère et moins long d'une durée de 4 à 5 jours.</p> <p>Cependant la durée, la sévérité et le retentissement sont variables d'un patient à l'autre.</p> <p>L'initiation d'un traitement par famciclovir peut permettre de réduire la durée et la sévérité de l'épisode de récurrence.</p> <p>C'est une alternative thérapeutique au traitement par aciclovir.</p>
R. Patel 2014 Royaume-Uni	<p>Schéma sur 5 jours :</p> <p>- 125 mg x 2/j</p>	Pas d'effet indésirable rapporté	<p>RIGHT :</p> <p>R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de récurrence sont, en général, limités avec des symptômes moins sévères, en comparaison à la PI.</p> <p>La décision d'initier un traitement de la récurrence doit être discutée avec le patient.</p> <p>Le famciclovir permet de diminuer la durée et la sévérité des</p>

		Schéma court : - 1g x2 pendant 1 j		<p>symptômes, au même titre que l'aciclovir et le valaciclovir (la, Grade A).</p> <p>Le famciclovir, prodrogue du penciclovir a l'avantage de s'administrer en une à deux prises par jour, ce qui permet d'améliorer l'observance. La durée de l'épisode est réduite de 1 à 2 jours.</p> <p>Le traitement est à débiter dès les prodromes pour améliorer l'efficacité.</p> <p>La thérapie courte n'est pas moins efficace que le traitement sur 5 jours.</p>
Nouvelle-Zélande 2017			<p>RIGHT : R=38,1% AGREE II : 3/7</p>	Le famciclovir n'est pas commercialisé en Nouvelle-Zélande.
D.Money 2008 Canada	2008	<p>Schéma sur 5 jours : - 125 mg x2/j</p> <p>Schéma court : - 1g x2 pendant 1 j</p>	<p>RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7</p>	<p>Le traitement épisodique par famciclovir sur une durée de 5 jours ou 1 jour est recommandé chez les patients qui présentent des récurrences peu fréquentes, et des symptômes prodromiques bien identifiés.</p> <p>Les épisodes de récurrence ne doivent pas avoir un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients. Dans ce cas un traitement suppressif sera envisagé.</p> <p>Le patient devrait bénéficier d'une prescription en amont, lui permettant de débiter le traitement dès les premiers signes.</p>
R.Patel 2017 Europe		<p>Schéma court : - 1g x2 pendant 1 j</p> <p>Alternative : Schéma sur 5</p>	<p>RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7</p>	<p>L'épisode de récurrence est en général plus limité avec des symptômes modérés, comparativement à la PI.</p> <p>Le retentissement sur la qualité de vie (sexuelle, sociale) est très variable selon les patients et la décision de traiter les épisodes de récurrence doit s'évaluer au cas par cas.</p> <p>En ce qui concerne le traitement épisodique de la récur-</p>

	<p>jours :</p> <p>- 125 mg x2/j</p>			<p>rence :</p> <p>L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sont efficaces pour réduire la sévérité et la durée de l'épisode.</p> <p>Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres.</p> <p>L'épisode de récurrence est écourté d'environ 1 à 2 jours (Niveau Ib, Grade A).</p> <p>Les prodrogues (valaciclovir et famciclovir) permettent de diminuer le nombre de prises quotidiennes et de favoriser le confort et la compliance du patient.</p> <p>En ce qui concerne la durée de prescription :</p> <p>Plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas d'avantage à traiter un épisode de récurrence plus de 5 jours.</p> <p>Le patient doit initier le traitement le plus précocement possible, soit dans les 24H du</p> <p>Deux schémas thérapeutiques sont possibles : traitement court sur un jour ou thérapie longue sur 5 jours.</p> <p>Le traitement court est recommandé en 1ère intention.</p>
--	-------------------------------------	--	--	---

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
T-L. Liu 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales	4 ECR Sujets : 251	* Durée moyenne de régression clinique des symptômes :		- Pour 5 RCT analysées (N = 377) : pas de différence	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC +

- tablettes de Baozhi
- décoction de Fuzheng Baidu
- liquide de Huangbai
- tablette de Shenqi
- granules de Qingre Yiqi
- gélules de Zhibai Dihuang
- granules Qi Huang
- graines de Yupingfeng
- décoction de Zhibai Dihuang
- poudre de Simiao
- décoction de Fuzheng Jiedu
- gélules de Liuwei Dihuang
- décoction de Sijunzi modifiée
- décoction de Longdan Xiegan
- Polygonum Cuspidatum poudre
- décoction de Guben Dehumidification

Vs

Antiviraux comprenant :

- Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j)
- Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou

- Pas de différence significative dans le groupe HMC + antiviral vs antiviral seul : différence de 0,14 jours
(IC 95% -0,38 à 0,10)
p = 0,25
I2 = 0%

significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul)
RR = 1,01
(IC 95% 0,51-2,00)
p = 0,098

élevée

ROBIS :
Risque de biais faible

PRISMA :
Qualité méthodologique élevée

antiviral n'est pas plus efficace que les antiviraux seuls concernant la régression clinique des symptômes pour le traitement curatif des récurrences herpétiques génitales.

A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.

Néanmoins, cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.

300 mg 2x/j)
- Valaciclovir (300 mg 2x/j ou
300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou
500mg 1x/j)

Durée : de 28 jours à 6 mois

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (N.Bodsworth, 2008, grade A), a comparé deux schémas thérapeutiques par famciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Un traitement dit « court » sur 2 jours : 500 mg en une prise puis 250 mg 2x/j et un traitement « long » sur 5 jours de 125 mg x2/j. Le traitement court n'est pas inférieur au traitement sur 5 jours.

Il paraît indiqué de proposer en 1^{ère} intention une thérapie courte, permettant d'améliorer l'observance d'une part et présentant un intérêt médico économique d'autre part.

- Un ECR (S.L.Sacks , 2005, grade B) compare différentes posologies de famciclovir au placebo, sur une durée de 5 jours dans le traitement épisodique de la récurrence, chez l'adulte immunocompétent. Tous les schémas thérapeutiques proposés : 125 mg x 2/j, 250 mg x2/j et 500 mg x2/j sont significativement supérieurs au placebo. Cette étude n'avait pas pour objectif initial de comparer les schémas thérapeutiques entre eux.

Cependant au vu des résultats, l'efficacité clinique et biologique est similaire entre les divers schémas thérapeutiques proposés. Il n'y aurait pas de bénéfice clinique à majorer les posologies au-delà de 125 mg x2/j, sur une durée de 5 jours. En effet, quel que soit la posologie, la durée de l'épisode dans le groupe traité est d'environ 4 jours.

- Un ECR, (P.Leone, 2009, grade A), compare le famciclovir 1g x2/j sur une durée de un jour à un placebo, chez l'adulte immunocompétent non caucasien. Les résultats ne sont pas significatifs. La raison de l'absence de différence mise en évidence entre le famciclovir et le placebo n'est pas clairement identifiée. L'hypothèse principale émise par les auteurs serait l'existence de différences biologiques entre la population caucasienne et la population non caucasienne.

- Un ECR (M.Abudalu, 2008, grade A) compare le famciclovir 1 g x2/j pendant un jour au valaciclovir 500 mg x2 pendant 3 jours chez l'adulte immunocompétent. Le famciclovir n'est pas inférieur au valaciclovir.

- Un ECR (O.Chosidow , 2000, grade A) compare le famciclovir 125 mg x2/j à l'aciclovir 200 mg x5/j sur une durée de 5 jours. Le famciclovir est comparable à l'aciclovir en termes d'efficacité et de tolérance à l'aciclovir.

- Un ECR (Aoki, 2006 de grade A) compare le famciclovir 1 g x2/j à un placebo dans le traitement de la récurrence. Ce traitement réduit significativement l'épisode d'une durée d'environ 2 jours. C'est un schéma thérapeutique intéressant qui permet d'améliorer l'observance et le confort du patient. De plus, les effets indésirables sont mineurs et le traitement est bien toléré. Sur la base de ces données, le traitement par famciclovir 1g x2/j serait intéressant à recommander dans l'épisode de récurrence.

- Deux ECR (Aoki 2006, Leone 2009) ont montré qu'il était plus efficace que le placebo et bien toléré. Son efficacité est similaire au valaciclovir 500 mg x2 sur 3 jours (M.Abudalu 2008)

Ce schéma présente l'avantage d'un traitement très court ce qui présente un intérêt pour l'observance, le confort du patient. L'autre schéma thérapeutique intéressant qui a fait la preuve de son efficacité dans un ECR de grade A est sur 2 jours : 500 mg x1 à J1 puis 250 mg x2 à J2.

Ce traitement n'est pas inférieur en termes d'efficacité au traitement sur 5 jours.

* Guidelines

- Huit Guidelines ont étudié le famciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Toutes les études s'accordent pour dire que le famciclovir n'est pas moins efficace que les autres antiviraux. Il permet de réduire la durée de l'épisode de 1 à 2 jours versus placebo.

Dans le traitement de la récurrence, deux schémas peuvent être proposés : un traitement long sur 5 jours (125 mg x2/j) et un traitement court sur 1 à 2 jours (1 g x2/j pendant 1 jour ou 500 mg x1 puis 250 mg x2/j pendant 2 jours).

Concernant la durée de prescription, les données sont concordantes. Il n'y a pas d'indication à traiter un épisode de récurrence plus de 5 jours (R.Patel 2014), de plus la thérapie courte est d'une efficacité équivalente au traitement sur 5 jours. Elle permet d'améliorer l'observance et le confort du patient. Elle présente également un intérêt économique.

Elle est à envisager en 1ère intention.

Concernant le schéma posologique : pour la thérapie courte, nous n'avons pas d'étude ayant comparé les deux schémas posologiques. Deux guidelines recommandent les deux possibilités soit 1g x2/J pendant un jour, soit 500 mg à J1 puis 250 mg x2/j à J2 (Sindhuja, 2021, Workowski, 2021) ; les autres guidelines ne proposent que le schéma court sur un jour (1g x2).

Dans la thérapie longue, toutes les guidelines recommandent 125 mg x2/j sauf l'OMS (I.Abellanosa-Tacan, 2021) qui propose 250 mg x2/j, sans justification retrouvée.

Concernant le délai d'introduction : toutes les guidelines s'accordent à dire que le traitement doit être débuté précocement dès les prodromes, au-delà de 48H du début des symptômes l'indication semble marginale et le bénéfice clinique à instaurer un traitement n'est pas justifié.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse étudie les effets du valaciclovir par voie orale dans le traitement d'épisodes de récurrence herpétique génitale en association aux HCM. Les HCM associés à un antiviral ne sont pas plus efficaces que l'antiviral seul.

Compte tenu du faible niveau de preuve et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une équivalence de ces trois antiviraux, en termes d'efficacité clinique.

Il n'a pas été décrit d'effets indésirables chez les patients ayant reçu les HCM.

27 Avis du groupe de travail

A Le groupe de travail recommande pour le traitement épisodique des récurrences herpétiques chez l'immunocompétent le famciclovir, en 2ème intention :

- Sur 2 jours : 500 mg x1 à J1 puis 250 mg x2 à J2 (hors AMM)

- Sur 1 jour : 1 g x 2 (hors AMM)

Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes.

Le schéma sur un jour est à privilégier, il permet d'améliorer l'observance.

2.1.2. Traitement topique

2.1.2.1. Aciclovir

Deux ECR et une guideline ont étudié l'aciclovir topique dans le traitement curatif de la récurrence herpétique chez l'adulte immunocompétent. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
L.Corey 1982b	Aciclovir topique Versus Placebo 4 à 6 applications/jour Durée : 7 jours	133 (111)	Durée des lésions : Chez les hommes : - Groupe aciclovir : 7,5 j - Groupe placebo : 9,7 j p = 0,07 Chez les femmes : pas de RS Fréquence des récurrences (jusqu'à 120 j après un 1er épisode) : - Groupe aciclovir : 71 % - Groupe placebo : 78 % Pas de différence significative	Durée moyenne d'excrétion virale (n) : - Groupe aciclovir (51) : 0,8 jours - Groupe placebo (60) : 1,7 jours p <0,001	Pas de différence entre les deux groupes.	Elevé B	Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (aciclovir topique et placebo) concernant la durée des lésions, des symptômes et la fréquence des récurrences. L'étude retrouve une différence significative

							<p>entre les deux groupes concernant la durée moyenne d'excrétion virale.</p> <p>Il n'y a pas de différence d'effets secondaires rapportée chez les patients traités par aciclovir topique pour une récurrence herpétique.</p> <p>L'aciclovir topique n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de l'herpès génital.</p>
L.Corey, 1982a	Aciclovir topique 5% Versus Placebo	137 (111)	<p>Durée des symptômes :</p> <p>Chez les hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 2,1 j - Groupe placebo : 3,1 j 	<p>Durée moyenne d'excrétion virale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 0,95 	<p>Fréquence des effets secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 11 	Intermédiaire B	<p>Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la</p>

<p>4 applications/jour Durée : 7 jours</p>		<p>p = 0,08</p> <p>Chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 2,7 j - Groupe placebo : 4 j <p>p > 0,4</p> <p>Durée des lésions :</p> <p>Chez les hommes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 7,6 j - Groupe placebo : 9,3 j <p>Résultats non significatifs</p> <p>Chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 10,3 j - Groupe placebo : 9,6 j <p>Résultats non significatifs</p> <p>Fréquence des récurrences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 78% - Groupe placebo : 75% 	<p>jours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo : 1,9 jours <p>p = 0,03</p>	<p>%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo : 16 % - Moins d'effets secondaires rapportés chez les patients traités par aciclovir topique pour une récurrence herpétique vs une PI <p>p < 0,02</p>	<p>durée des lésions, des symptômes et avant la 1ère récurrence.</p> <p>Il existe une différence significative entre les deux groupes concernant la durée moyenne d'excrétion virale.</p> <p>Il y a moins d'effets secondaires rapportés chez les patients traités par aciclovir topique pour une récurrence herpétique versus une PI.</p> <p>L'aciclovir topique n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement</p>
--	--	---	---	--	---

			Durée médiane avant la 1ère récurrence : - Groupe aciclovir : 44 j - Groupe placebo : 65 j $p > 0,4$				de l'herpès génital.
--	--	--	---	--	--	--	----------------------

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Nouvelle-Zélande 2017	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	Le bénéfice est modéré et inférieur au traitement par voie orale. Le traitement par aciclovir topique n'est pas recommandé dans la prise en charge de la récurrence.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (L.Corey 1982a et 1982b, de grade B) étudient l'aciclovir topique dans le traitement de la récurrence, sur une durée de 7 jours chez l'adulte immunocompétent. Ces études ne retrouvent pas de bénéfice clinique comparativement au placebo.

L'aciclovir en application topique ne permet pas de diminuer la durée des symptômes et des lésions.

* Guidelines

- Une guideline de 2017 a étudié l'aciclovir topique dans le traitement de la récurrence chez l'adulte immunocompétent. Le bénéfice clinique est insuffisant pour recommander ce traitement.

28	Avis du groupe de travail
AE	L'aciclovir topique n'est pas recommandé dans le traitement curatif de la récurrence herpétique chez l'adulte immunocompétent, en raison de l'absence d'efficacité démontrée.

2.1.3. Autres traitements

Onze ECR et une méta-analyse ont étudié d'autres traitements dans l'objectif de traiter l'épisode de récurrence chez l'adulte immunocompétent. Aucune guideline n'a étudié les autres traitements dans la récurrence herpétique génitale.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets initial (final)	N	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
J. Wallin, 1985	Foscarnet 0,3 % Versus Placebo 1 application/2H le 1er jour Puis 6 applications/j Durée : 4 jours	86 (86)		Guérison clinique - Foscarnet : 4 j - Placebo : 5 j p< 0,01 Différence moyenne foscarnet vs placebo : 1,17 jour p< 0,008		1 effet indésirable modéré local (sensation de brûlure) dans le groupe foscarnet	Intermédiaire B	Cette étude compare le traitement topique par foscarnet sur une durée de 5 jours, au placebo, dans le traitement de la récurrence herpétique. Les résultats sont significatifs. Le foscarnet semble diminuer d'un jour l'épisode de récurrence.
S.E. Barton, 1986	Foscarnet 0,3% versus Placebo - Homme : Foscarnet	230 (230) H : 145 F : 85		Guérison clinique Chez l'homme - Foscarnet : 5 j - Placebo : 5 j		Effet indésirable mineur et comparable entre les groupes placebo et foscarnet (intolérance	Faible A	Le foscarnet topique (0,3 ou 1%) n'a pas montré d'efficacité comparative au placebo dans le

	<p>0,3%</p> <p>- Femme : Foscarnet 1%</p> <p>Jour 1 : 1 application/2H</p> <p>Jour 2 à 5 : 1 application/4H</p> <p>Durée : 5 jours</p>		<p>p>0,05</p> <p>Chez la femme</p> <p>- Foscarnet : 4 j</p> <p>- Placebo : 4 j</p> <p>p>0,05</p>		<p>locale).</p> <p>Pas d'effet indésirable grave.</p>		<p>traitement de la récurrence herpétique.</p> <p>Les résultats ne sont pas significatifs et ne permettent pas de recommander ce traitement topique en pratique courante.</p>
M.Lebwohl, 1991	<p>Interféron alpha topique (6 x106 UI/g)</p> <p>Versus</p> <p>Placebo</p> <p>4 applications/j, à débuter 12h après le début des lésions</p> <p>Durée : 4 jours</p>	387 (387)	<p>Durée de guérison</p> <p>- Interféron : 6,6 j +/- 0,2</p> <p>- placebo : 6,5 j +/- 0,3</p> <p>p=0,32</p>	<p>Excrétion virale</p> <p>- Interféron : 4 j +/- 0,2</p> <p>- placebo : 5,4 j +/- 0,4</p> <p>p=0,0001</p>	<p>Effets indésirables comparables entre les deux groupes et mineurs</p> <p>- Interféron : 13%</p> <p>- placebo : 12%</p>	Intermédiaire B	<p>L'interféron alpha topique est comparé à un placebo, dans cette étude portant sur le traitement curatif de la récurrence.</p> <p>Les résultats sont significatifs en faveur d'une efficacité biologique du traitement avec diminution de l'excrétion virale</p> <p>Cependant l'efficacité clinique n'a pas été démontrée.</p>

							L'interféron alpha ne permet pas d'accélérer la durée de guérison de l'épisode de récurrence
S.L.Sacks 1991	Edoxubine 3% Versus Placebo 6 applications/j A débiter dans les 6h de l'apparition des lésions Pendant 5 jours	210 (200)	Durée de guérison Chez l'homme - Edoxubine : 8 j - placebo : 7 j p=0,43 Chez la femme - Edoxubine : 5 j - placebo : 7 j p=0,3	Excrétion virale Chez l'homme - Edoxubine : 2 j - placebo : 3 j p=0,02 Chez la femme - Edoxubine : 2 j - placebo : 4 j p=0,0001	Effets indésirables mineurs (sensation de brûlures) dans le groupe de femmes traitées par edoxubine (n=3)	Intermédiaire B	Le traitement topique par Edoxubine, comparativement au placebo permet de diminuer l'excrétion viral du virus de l'herpès chez l'homme et la femme. L'efficacité clinique n'est cependant pas démontrée avec des résultats non significatifs en ce qui concerne la durée de guérison chez l'homme et la femme.
S.L. Sacks 1990	3 groupes - Interféron-alpha topique forte dose (106 UI/g + 1% nonoxynol-9)	188 (99)	Durée de guérison - Interféron-alpha topique	Excrétion virale - Interféron-alpha topique forte dose : 3 j	Effets indésirables mineurs - Groupe interféron alpha forte dose (n=4) :	Intermédiaire B	L'interféron alpha topique forte dose et faible dose n'a pas démontré son efficacité clinique,

	<ul style="list-style-type: none"> - Interféron-alpha topique faible dose (103 UI/g + 0,1% nonoxynol-9) - placebo <p>3 applications/j</p> <p>Dès les premiers symptômes</p> <p>Pendant 5 jours</p>		<p>forte dose : 5,6 j</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interféron-alpha topique faible dose : 6 j - placebo : 6,1 j <p>p = 0,08</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Interféron-alpha topique faible dose : 2,5 j - placebo : 3,9 j <p>p = 0,02</p>	<p>céphalées, prurit)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo (n=2) : douleur, vaginose 		<p>comparativement au placebo, dans le traitement de la récurrence herpétique.</p> <p>Les résultats sont significatifs en ce qui concerne l'excrétion virale, avec une diminution d'environ un jour comparativement au placebo.</p>
L.J. Eron, 1987	<p>3 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interféron alpha-2 forte dose (30 x 106 UI/ml) - Interféron alpha-2 faible dose (10 x 106 UI/ml) - placebo <p>6 applications/j 5 jours</p> <p>Dans les 24h après le début des lésions</p>	94 (59)	<p>Durée de guérison</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon alpha-2 forte dose : 8,8 j - Interferon alpha-2 faible dose : 6,8 j - Placebo : 7,6 j <p>p = 0,27</p>	<p>Excrétion virale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon alpha-2 forte dose : 3,5 j - Interferon alpha-2 faible dose : 3,1 j - Placebo : 4,3 j <p>p = 0,15</p>	<p>Pas de différence entre les groupes</p> <p>Effets indésirables mineurs (brûlures, prurit)</p> <p>Effets gastro-intestinaux (diarrhée, nausées) significativement plus fréquents (n=4) dans le groupe interféron forte dose.</p>	Elevé B	<p>L'interféron alpha-2, en topique n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement curatif de la récurrence.</p> <p>L'efficacité clinique et biologique n'a pas été démontrée pour des fortes ou faibles doses.</p>
Parker,	Idoxuridine (IDU) 20 %	108 (53)	Guérison cli-	Excrétion	Pas d'effet	Elevé	Les résultats sont

1977	<p>Versus Idoxuridine 5%</p> <p>Versus Placebo (Dimethyl sulfoxide)</p> <p>3 applications/jour Pendant 7 j</p>	<p>*femme : 8 *homme : 45</p>	<p>nique (mé- diane) :</p> <p>- IDU 20% : 3 j - IDU 5% : 6 j - Placebo : 7 j</p> <p>Pas de « p »</p>	<p>virale (mé- diane) :</p> <p>- IDU 20% : 2 j - IDU 5% : 2 j - Placebo : 3,5 j</p> <p>Pas de « p »</p>	<p>indésirable décrit</p>	<p>B</p>	<p>en faveur d'une supériorité de l'idoxuridine to- pique 20% et 5%, comparativement au placebo.</p> <p>Cependant la différence entre l'idoxuridine 5% et le placebo est minime.</p>
Silvestri, 1982	<p>Idoxuridine 30% + di- methyl sulfoxide</p> <p>Versus Dimethyl sulfoxide</p> <p>Versus Placebo (solution saline)</p> <p>4 applications/j Durée : 7 jours</p>	<p>96 (88)</p>	<p>Durée des symptômes :</p> <p>Adénopathie :</p> <p>- Idoxuribine 30% : 4,8 j</p> <p>Versus - Dimethyl seul et placebo : 2,4 j</p> <p>Pas de RS</p> <p>Douleur :</p> <p>- Idoxuribine 30% : 3,3 j</p> <p>Versus - Dimethyl seul</p>	<p>Durée de l'excrétion virale</p> <p>- Idoxuribine 30% : 2,3 j</p> <p>Versus - Dimethyl seul et placebo : 3,3 j</p> <p>p <0,05</p>	<p>Sensation de brûlures modé- rées à l'application :</p> <p>- Groupe con- trôle : 2,6 %</p> <p>- Groupe Idoxuribine : 23,2 %</p> <p>p <0,005</p>	<p>Elevé B</p>	<p>Les données de cette étude sur l'efficacité clinique ne sont pas signifi- catives.</p> <p>L'étude retrouve une diminution de la durée de l'excrétion virale dans le groupe Idoxuridine 30% mais un risque de brûlures modérées supérieur.</p> <p>Le traitement to- pique par Idoxuri- dine, ne semble</p>

			<p>et placebo : 3,9 j</p> <p>Pas de « p »</p> <p>Durée des lésions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idoxuribine 30% : 10,2 j <p>Versus</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dimethyl seul et placebo : 18,8 j <p>Pas de RS</p>				<p>pas plus efficace que le placebo, dans le traitement de la récurrence herpétique génital chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>De plus le faible effectif de patient et la présence de nombreux biais ne permet pas de recommander ce traitement en pratique courante.</p>
L.M. Batcheler, 1986	<p>Interféron béta topique (20 000 UI/g)</p> <p>Versus placebo</p> <p>5-6 applications/j</p> <p>Durée non précisée</p>	77 (69) n = 34 récurrences	<p>Durée de guérison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interféron : 5,79 j - Placebo : 5,78 j <p>p = 0,05</p>	<p>Durée de l'excrétion virale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interféron : 4,33 - Placebo : 4,62 <p>p = 0,05</p>	Pas d'effets indésirables décrits dans les 2 groupes	Intermédiaire B	<p>L'interféron-béta en application topique n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la récurrence herpétique chez la femme.</p> <p>La durée des symptômes, la durée de l'épisode et de l'excrétion virale sont similaires entre les 2</p>

							groupes.
S.M. Bierman, 1981	Ribavirine 100 mg x8/j (800mg/j) Versus placebo Durée : 10 j	55 (48)	Durée des symptômes - La sévérité et la durée de la douleur est diminuée significativement dans le groupe traité par ribavirine. - La formation de nouvelles vésicules est diminuée dans le groupe ribavirine - La durée de guérison est plus courte dans le groupe ribavirine Pas de p		- Perturbation modérée du bilan hépatique dans les deux groupes - Groupe ribavirine (n=4) - Groupe placebo (n=5) Pas d'effets indésirables graves.	Elevé B	La ribavirine permet de diminuer la sévérité des symptômes et la durée de l'épisode, comparativement au placebo, chez l'adulte ayant des épisodes de récurrences fréquents (4 à 6 par an). Cependant cette étude est à haut risque de biais avec un effectif faible de patients. Les données scientifiques de cette étude ne sont pas suffisantes pour recommander ce traitement dans le traitement curatif de la récurrence.
Kinghorn, 1992	Aciclovir 400 mg x2/j Versus	126 (126)	Durée moyenne des récurrences - Aciclovir : 6,4 j		Pas d'effets indésirables graves.	Elevé B	L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine et au placebo dans le

Isoprinosine 500 mg x2/j	- Isoprinosine : 8,2 j	Effets indésirables mineurs et comparables entre les groupes.	traitement des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents (≥ 6 récurrences/an).
Versus	- Placebo : 7,7 j		
Placebo	p <0,05 pour le groupe aciclovir		L'isoprinosine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement curatif de la récurrence.
Durée : 6 mois			

Tableau 2 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
T-L. Liu 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng Baidu - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi - gélules de Zhibai Dihuang	10 ECR Sujets : 865 4 ECR Sujets : 251	Durée moyenne de régression clinique des symptômes : - Pas de différence significative dans le groupe HMC + antiviral vs antiviral seul : différence de 0,14 jours		- Pour 5 ECR analysées (N = 377) : pas de différence significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul) RR = 1,01 (IC 95% 0,51-	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral n'est pas plus efficace que les antiviraux seuls concernant la régression clinique des symptômes pour le traitement curatif des récur-

<ul style="list-style-type: none"> - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng Jiedu - gélules de Liuwei Dihuang - décoction de Sijunzi modifiée - décoction de Longdan Xiegan - Polygonum Cuspidatum poudre - décoction de Guben Dehumidification <p>Vs</p> <p>Antiviraux comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j) - Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j) - Valaciclovir (300 mg 2x/j ou 300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou 500mg 1x/j) <p>Durée : de 28 jours à 6 mois</p>	<p>(IC 95% -0,38 à 0,10)</p> <p>p = 0,25</p> <p>I2 = 0%</p>		<p>2,00)</p> <p>p = 0,098</p>	<p>PRISMA :</p> <p>Qualité méthodologique élevée</p>	<p>rences herpétiques génitales.</p> <p>A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.</p> <p>Néanmoins, cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.</p>
---	---	--	-------------------------------	--	---

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (J. Wallin 1985, E. Barton 1986) étudient l'effet du foscarnet topique, comparativement au placebo, dans le traitement curatif de la récurrence. Les résultats sont discordants entre les études

- Trois ECR (M. Lebowhl 1991, L. Sacks 1990, J. Eron 1987) étudient l'interféron-alpha topique dans le traitement de la récurrence.

- Un ECR (M. Lebowhl 1991) montre des résultats significatifs sur le plan biologique avec une réduction de l'excrétion virale de un jour, comparativement au placebo. Le bénéfice est mineur.

- L'autre ECR (S.L. Sack 1989) ne retrouve pas de diminution de l'excrétion virale quel que soit la dose d'interféron alpha.

Pour ces deux études, l'efficacité clinique n'est pas démontrée avec une durée de guérison similaire entre les groupes.

- L'ECR (J. Eron 1987) compare l'interféron alpha-2 topique à forte dose, faible dose et un placebo. Les résultats ne sont pas significatifs. La durée de guérison et l'excrétion virale sont similaires au placebo. De plus, il est noté un nombre d'effets indésirables plus important dans le groupe interféron forte dose.

- Un ECR étudie l'edoxubine 3% en application topique dans le traitement de la récurrence herpétique avec 6 applications par jour pendant 5 jours.

Ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité clinique. Cependant, les résultats sont en faveur d'une efficacité biologique avec une réduction de l'excrétion virale de 1 à 2 jours comparativement au placebo. Ce bénéfice reste mineur.

- Deux ECR (Parker 1977 et Silvestri 1982) comparent l'idoxuridine topique en 3 à 4 applications par jour, pendant 7 jours, et un placebo.

- Un ECR (Parker 1977) qui présente un fort risque de biais, conclut à une efficacité de l'idoxuridine topique 20% comparé au placebo.

- Un ECR (Silvestri 1982) retrouve une diminution de l'excrétion virale d'un jour avec l'idoxuridine. La durée des symptômes et des lésions n'est pas améliorée par ce traitement. De plus, cette étude comporte de nombreux biais.

- Un ECR (Batcheler 1986) compare l'interféron bêta topique à un placebo dans le traitement curatif de la récurrence chez la femme. Ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité.

- Un ECR (Bierman 1981) compare la ribavirine à un placebo dans le traitement curatif de la récurrence. Cette étude est en faveur d'un bénéfice clinique de la ribavirine, cependant le risque de biais est élevé.

Dans le traitement de la PI herpétique chez l'adulte immunocompétent :

- Un ECR (T.A. Syed 1996) a comparé l'application d'aloë vera 0,5 % à un placebo, sur une durée de 5 jours dans le traitement de la PI d'herpès génital chez l'homme. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité et permet de réduire la durée de l'épisode.

Par analogie à son efficacité lors de l'épisode de PI, l'aloë vera peut être proposé également dans le

traitement épisodique des récurrences herpétiques en 2ème ligne.

- Un ECR (T.A Syed, 1998) a comparé l'imiquimod 1% à un placebo sur une durée de 5 jours dans le traitement de la PI d'herpès génital chez l'homme. Ce traitement a fait la preuve de son efficacité et permet de réduire la durée de l'épisode.

Par analogie à son efficacité lors de l'épisode de PI, l'imiquimod peut être proposé également dans le traitement épisodique des récurrences herpétiques en 2ème ligne.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse étudie les effets des antiviraux par voie orale dans le traitement d'épisodes de récurrence herpétique génitale en association aux HCM. Les HCM associés à un antiviral ne sont pas plus efficaces que l'antiviral seul.

Compte tenu du faible niveau de preuve et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence.

Il n'a pas été décrit d'effets indésirables chez les patients ayant reçu les HCM.

29	Avis du groupe de travail
AE	Le foscarnet 0,3% en topique, n'est pas recommandé dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
30	Avis du groupe de travail
AE	L'interféron-alpha, en topique, n'est pas recommandé dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
31	Avis du groupe de travail
AE	L'edoxubine 3%, en topique n'est pas recommandé dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
32	Avis du groupe de travail
AE	L'idoxuridine 20% et l'idoxuridine 5%, en topique ne sont pas recommandés dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
33	Avis du groupe de travail
AE	L'interféron bêta topique n'est pas recommandé dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

34	Avis du groupe de travail
AE	La ribavirine (100 mg x8/j) n'est pas recommandée dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
35	Avis du groupe de travail
AE	Les herbes médicinales chinoises ne sont pas recommandées dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
36	Avis du groupe de travail
AE	L'isoprinosine (500 mg x2/j) n'est pas recommandée dans le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
37	Avis du groupe de travail
AE	<p>L'imiquimod 1% a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PI herpétique sur une durée de 5 jours.</p> <p>Par analogie, il peut être proposé hors AMM, également dans le traitement épisodique des récurrences herpétiques en 2ème ligne.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de l'utiliser en pratique courante en 1ère intention. En effet, il n'a pas été comparé au traitement conventionnel et le dosage employé est inférieur à ceux disponibles en France (imiquimod 3 et 5%), laissant craindre des effets secondaires supplémentaires.</p>
38	Avis du groupe de travail
AE	<p>L'aloé vera a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la PI herpétique sur une durée de 5 jours.</p> <p>Par analogie, il peut être proposé également dans le traitement épisodique des récurrences herpétiques en 2ème ligne.</p> <p>En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de l'utiliser en pratique courante en 1ère intention. En effet, il n'a pas été comparé au traitement conventionnel et le dosage employé reste à préciser.</p>

2.2. Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez la femme enceinte ?

Le tableau clinique de l'herpès génital pendant la grossesse ne présente pas de particularité. En pratique, le praticien peut être confronté à deux situations :

- Apparition d'une lésion génitale d'allure herpétique sans antécédent connu d'herpès, il s'agit d'une PI.
- Lésions cliniques génitales chez une femme ayant des antécédents connus d'herpès, il s'agit d'une récurrence.

Le traitement de l'épisode est indiqué, au même titre que la femme non enceinte afin de diminuer la sévérité des symptômes et la durée de l'épisode.

La particularité de la femme enceinte, concerne la prophylaxie à partir de 36 SA (32 SA pour la grossesse gémellaire).

Il est important de noter dans le dossier de la patiente si un épisode clinique d'herpès a eu lieu au cours du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre afin de proposer une prophylaxie au 3^e trimestre de la grossesse.

2.2.1. Aciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse sur l'aciclovir n'ont été retrouvés dans le traitement de la récurrence chez la femme enceinte. Les données scientifiques sont issues de huit guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	- 400 mg x 3/j - 800 mg 2x/j Durée : 5 Jours	Bonne	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter une récurrence d'herpès génital en cours de grossesse, pour diminuer la durée des lésions et des symptômes cliniques. Il est possible d'utiliser l'aciclovir.
B. Milpied 2018 France	- 200 x5/j Durée : 5 jours	Bonne	RIGHT : R=29,5% AGREE II : 2,5/7	Concernant la récurrence : 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 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). 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.
M. V-Senat 2018 France	- 200 x5/j Durée : 5 jours	Bonne	RIGHT : R=51,7% AGREE	Pour la récurrence : aucune étude n'a rapporté d'efficacité d'un antiviral sur l'évolution des symptômes cliniques chez la femme enceinte. On peut utiliser l'aciclovir, selon l'intensité des symptômes.

			II : 3,5/7	L'efficacité reste modeste avec une réduction de la durée de l'excrétion virale et des symptômes de 1 à 2 jours (Grade C)
ACOG 2020 Etats-Unis	- 400 x3/j - 800 mgx2/j Durée : 5 jours	Non décrite	RIGHT : R=78,6% AGREE II : 4,5/7	L'aciclovir permet de réduire la durée et la sévérité des symptômes lors d'un épisode symptomatique d'herpès en cours de grossesse.
SAPPG 2020 Australie	- 400 mg x3/j Durée : 5 jours	Non décrite	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	Le traitement de la récurrence est indiqué pour une durée courte de 5 jours.
OMS 2021	- 400 mg x3/j – 5 j - 800 mg 2x/j 5 j - 800 mg 3x/j – 2 j	Bonne	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Chez la femme enceinte, il est indiqué de traiter la récurrence par aciclovir si les bénéfices sont supérieurs aux risques. Les posologies sont les mêmes que pour la femme non enceinte.
Canada 2021	200 mg x4/j Durée : 5 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	Le traitement oral par l'aciclovir est recommandé pour les épisodes non primaires et récurrents pendant la grossesse.
R. Patel 2017 Europe	Récurrence en début de grossesse Non recommandé	Non décrite	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	La thérapie épisodique ou suppressive de la récurrence n'est pas indiquée en cours de grossesse. Il est préférable de ne pas traiter un épisode de récurrence en début de grossesse en dehors de forme sévère et compliquée qui nécessiteront une évaluation au cas par cas. La patiente doit être informée que le risque de transmission néonatal est faible (Niveau III, Grade B).

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Deux guidelines (Milpied 2018, Sénat 2018) mettent en avant le fait qu'il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes ayant permis de prouver l'intérêt d'un traitement dans l'épisode de récurrence chez la femme enceinte.

Si les symptômes le justifient, il est possible de prescrire l'aciclovir 200 mg x5/j sur une durée courte de 5 jours.

- Quatre guidelines (ACOG, 2020 ; SAPPG 2020 ; OMS 2021. T. Sindhuja 2021) recommandent de traiter la récurrence en cours de grossesse par aciclovir avec deux schémas posologiques possibles : 400 mg x3/j ou 800 mg x2/j sur une durée courte de 5 jours.

- Une guideline (Canada 2021) recommande de traiter la récurrence avec 200 mg x4/j sur une durée de 5 à 10 jours.

Il existe peu de concordance dans les données scientifiques en ce qui concerne le traitement de la récurrence chez la femme enceinte. Les preuves scientifiques permettant d'affirmer son bénéfice clinique semblent limitées. De plus, nous n'avons aucun ECR ayant étudié le traitement de la récurrence spécifiquement dans cette population.

Si un traitement par aciclovir est débuté il sera d'une durée de 5 jours. Aucune donnée sur les thérapies courtes par aciclovir n'est disponible chez la femme enceinte.

39	Avis du groupe de travail
AE	<p>En raison des études conduites chez l'immunocompétent, le groupe de travail recommande l'aciclovir 200 mg x5/j dans l'épisode de récurrence chez la femme enceinte, pour une durée de 5 jours.</p> <p>Le traitement est à initier précocement dans les 48 premières heures du début des symptômes.</p>
AE	<p>Le groupe de travail ne recommande pas chez la femme enceinte pour traiter l'épisode de récurrence, l'aciclovir :</p> <ul style="list-style-type: none">- 800 mg x2/j pendant 5 jours- 800 mg x 3/j pendant 2 jours <p>En raison du manque de données scientifiques concernant la sécurité d'emploi de ces posologies pour la mère et le fœtus.</p>

2.2.2. Valaciclovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse sur le valaciclovir n'ont été retrouvés pour le traitement la récurrence chez la femme enceinte. Les données scientifiques sont issues de cinq guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	- 500 mg x2/j -3 jours - 1 g x1/j - 5 jours	Bonne	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Il est recommandé de traiter une récurrence d'herpès génital en cours de grossesse, pour diminuer la durée des lésions et des symptômes cliniques. Il est possible d'utiliser le valaciclovir.
B. Milpied 2018 France	- 500 x2/j Durée : 5 jours	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)	RIGHT : R=29,5% AGREE II : 2,5/7	Concernant la récurrence : 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 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). 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

M. V-Senat 2018 France	- 500 x2/j Durée : 5 jours	Les données de sécurité sont plus nombreuses pour l'aciclovir. Mais celles-ci peuvent être étendues au Valaciclovir. Sa prescription facilite l'observance, par la diminution du nombre de prise par jour. (Consensus professionnel)	RIGHT : R=51,7% AGREE II : 3,5/7	Pour la récurrence : aucune étude n'a rapporté d'efficacité d'un antiviral sur l'évolution des symptômes cliniques chez la femme enceinte. On peut utiliser, le valaciclovir, selon l'intensité des symptômes. L'efficacité reste modeste avec une réduction de la durée de l'excrétion virale et des symptômes de 1 à 2 jours (Grade C)
ACOG 2020 Etats-Unis	-500 x2/j -3 jours -1g / jour - 5 jours	Bonne	RIGHT : R=78,6% AGREE II : 4,5/7	Le valaciclovir permet de réduire la durée et la sévérité des symptômes lors d'un épisode d'herpès symptomatique en cours de grossesse.
SAPPG 2020 Australie	500 mg x2/j pendant 3 jours	Bonne	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	Il est recommandé de traiter par un antiviral (aciclovir ou valaciclovir) l'épisode de récurrence herpétique en cours du 1er et 2e trimestre. Puis une prophylaxie sera proposée au 3e trimestre.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Deux guidelines (Milpied 2018 ; Sénat 2018) mettent en avant le fait qu'il n'y a pas de preuves scientifiques suffisantes ayant permis de prouver l'intérêt d'un traitement dans l'épisode de récurrence chez la femme enceinte.

Si les symptômes le justifient, il est possible de prescrire le valaciclovir 500 mg x2/j sur une durée de 5 jours.

- Trois guidelines (ACOG 2020 ; SAPPG 2020 ; T. Sindhuja, 2021) recommandent de traiter la récurrence en cours de grossesse par valaciclovir avec deux schémas posologiques possibles : 500 mg x2/j pendant 3 jours ou 1g x1/j pendant 5 jours.

Contrairement à l'aciclovir, il est proposé une thérapie courte sur 3 jours dans le traitement de la récurrence.

Il existe peu de concordance dans les données scientifiques en ce qui concerne le traitement de la récurrence chez la femme enceinte. Les preuves scientifiques permettant d'affirmer son bénéfice clinique semblent limitées. De plus, nous n'avons aucun ECR ayant étudié le traitement de la récurrence spécifiquement dans cette population.

Les schémas posologiques proposés sont variables, avec une thérapie courte sur 3 jours ou longue sur 5 jours.

Par analogie aux données issues d'ECR chez l'adulte immunocompétent qui démontrent une efficacité comparable entre le valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 jours et pendant 5 jours ; nous proposons le schéma sur 3 jours en 1ère intention dans la récurrence herpétique chez la femme enceinte.

40	Avis du groupe de travail
AE	Le groupe de travail recommande le valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 jours dans le traitement de l'épisode de récurrence chez la femme enceinte. Le traitement est à initier dans les 48 premières heures du début des symptômes.
AE	Le groupe de travail ne recommande pas le valaciclovir : - 2000 mg x2/j pendant un jour ; en l'état actuel des connaissances et du manque de données concernant la sécurité d'utilisation de cette posologie chez la mère et le fœtus. - 500 mg x2/j pendant 5 jours en raison d'une efficacité similaire démontrée chez l'adulte immunocompétent du valaciclovir pris pendant 3 jours.

2.3. Quel est le traitement curatif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé ?

2.3.1. Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?

Toutes les régions du monde sont touchées par l'épidémie VIH/SIDA, la prévalence des infections par le VIH ainsi que l'incidence des nouvelles infections sont surtout élevées dans les pays à ressources limitées des zones tropicales. En effet, 70% des 37,7 millions de personnes vivant avec le VIH (estimation OMS 2021) vivent en Afrique Sub-Saharienne.

Le VIH-1 et le VIH-2 appartiennent à la famille des rétrovirus et se caractérisent par un génome à ARN.

Les cellules cibles du VIH sont les lymphocytes T CD4, les monocytes/macrophages et les cellules de la microglie cérébrale.

La réplication du VIH entraîne, dès la phase précoce, une activation du système immunitaire qui perdure et s'intensifie dans la phase chronique. En parallèle, le VIH détruit le système immunitaire avec une déplétion des cellules exprimant le récepteur CD4. Les patients présentent alors un déficit de l'immunité cellulaire acquise.

Les manifestations cliniques du déficit immunitaire peuvent survenir dès que le seuil de CD4 est inférieur à 350/mm³.

En dessous de ce seuil, le risque et la sévérité des diverses infections deviennent proportionnels au niveau de CD4.

L'immunodépression est dite sévère à partir d'un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ (avis d'expert) avec un risque accru de développer des infections compliquées et des infections opportunistes.

Par ailleurs, les résistances aux thérapeutiques couramment utilisées chez l'immunocompétent sont également plus fréquentes.

L'infection à l'HSV est un facteur de risque pour l'acquisition et la transmission du VIH. Une sérologie VIH doit être proposée systématiquement à un patient qui consulte pour herpès génital.

Chez le patient immunodéprimé, les formes d'herpès peuvent être sévères. On observe plus fréquemment des lésions cutanéomuqueuses étendues, nécrotiques, persistantes avec des risques d'atteintes viscérales (Milpied et al. 2016).

2.3.1.1. Aciclovir

Quatre ECR et six guidelines ont étudié l'aciclovir chez le patient vivant avec le VIH dans le traitement épisodique de la récurrence. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
T. Warren 2004	Aciclovir 200mg x5/j Versus Valaciclovir 1g x2/j Durée : 5 jours (prolongé si persistance des lésions)	467 (467)	Durée de l'épisode : HR = 0,93 IC 95% = 0,8-1,1 p=0,89		Pas de différence entre les 2 groupes. Effet indésirable mineur et peu fréquent.	Faible A	L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1 g x2/j sont comparables en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.
M.A. Conant 2002	Aciclovir 200 mg x5/j Versus	467 (467)	Durée de l'épisode - Aciclovir : 5 j - Valaciclovir : 5 j		Pas de différence entre les 2 groupes.	Faible A	L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1 g x2/j sont comparables en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

	Valaciclovir 1g x2/j Durée : 5 jours (prolongé si persistance des lésions)		HR = 0,93 IC 95% = 0,75- 1,14 p=0,45		Effet indési- rable mineur et peu fré- quent.		dique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.
B. Roma- nowski 2000	Aciclovir 400 mg x5/j Versus Famciclovir 500 mg x2/j Durée : 7 jours	293 (293)	Fréquence de nouvelles lé- sions (%) : - Famciclovir : 16,7% - Aciclovir : 13,3% Différence : 3,4 % IC 95% = -4,8 – 11,5 Note : La limite supérieure de l'IC pour affirmer une équivalence doit être <15% Temps de guéri- son : - Famciclovir : 7 j		Pas de diffé- rence entre les 2 groupes.	Faible A	Le famciclovir en deux prises par jour est équivalent en termes d'efficacité et de tolérance à l'aciclovir forte dose pris en cinq fois par jours, chez les patients vi- vant avec le VIH. C'est une alternative théra- peutique intéressante qui permet de réduire la fré- quence des prises et la compliance du patient.

			- Aciclovir : 7 j HR = 1,01 IC 95% = 0,79-1,29 p=0,95			
Mayaud 2009	Acyclovir 400 mg x3/j versus Placebo Durée : 5 jours	441 femmes avec ulcère génital 118 séropositive pour HSV-2 et HIV - Groupe acyclovir n = 54 - Groupe placebo n = 64 Toutes les femmes ont aussi reçu des antibiotiques (ben- zathine penicillin IM + ciprofloxacine per os)	Guérison à 7 jours : - Groupe aciclovir 26/47 [55%] - Groupe placebo 26/59 [44%] RR = 1,26 IC 95% = 0,9- 1,9			Faible A Cet ECR ne montre pas de différence significative dans le % de patientes guéries à 7 jours, entre aciclovir et pla- cebo. Cependant la proportion de femme avec des lésions cicatrisées à 7 jours est plus importante dans le groupe aciclovir. La puissance de l'étude est sans doute insuffisante pour montrer une différence signi- ficative entre les groupes.

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
-------	---------------------	-----------	-----------------	------------

T. Sindhuja 2021 Asie	Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE IIa : 3/7	Les récurrences herpétiques sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH, comparé à l'adulte immunocompétent. Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. L'aciclovir, aux mêmes posologies que celles utilisées chez l'adulte immunocompétent est efficace chez les patients sans immunosuppression profonde, pour une durée de 5 jours. Les doses doivent être doublées et la durée de prescription prolongée au-delà de 5 jours chez les patients avec une forme avancée de la maladie (Niveau 1b).
M.C. Ramos 2021 Brésil	Schéma sur 5 jours : - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j	Pas d'effet indésirable décrit. Surveillance périodique du bilan rénal et hépatique.	RIGHT : R=35,0% AGREE IIa : 4/7	Le traitement curatif de la récurrence herpétique est l'aciclovir pour une durée de cinq jours. Les posologies sont identiques à celle de l'adulte immunocompétent.
CDC 2021 Etats-Unis	400 mg x 3/j Durée : 5 à 10 jours	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE IIa : 6/7	Les épisodes de récurrence peuvent être traités par un traitement épisodique ou suppressif. Ces deux schémas sont efficaces pour atténuer les symptômes cliniques chez le patient vivant avec le VIH. Le schéma thérapeutique recommandé par aciclovir pour traiter l'épisode de récurrence, est identique à celui indiqué lors de la PI.
OMS 2021	Schéma sur 5 jours :	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=97,6%	Le traitement épisodique de la récurrence est le même que chez l'adulte immunocompétent.

		<ul style="list-style-type: none"> - 800 mg x 2/j - 400 mg x 3/j <p>Schéma sur 2 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 800 mg x 3/j 		<p>AGREE IIa : 6,5/7</p>	<p>Pas d'adaptation posologique requise pour l'aciclovir.</p>
<p>R. Patel 2014 Royaume-Uni</p>		<p>Schéma sur au moins 5 jours</p> <p>En 1^e intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 200 mg x 5/j - 400 mg x 3/j 	<p>Pas d'effet indésirable décrit.</p>	<p>RIGHT : R=53,1%</p> <p>AGREE IIa : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de réactivation cliniques ou sub cliniques sont plus fréquents chez le patient vivant avec le VIH, comparé à l'adulte immunocompétent.</p> <p>Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm³).</p> <p>Le traitement épisodique de la récurrence est indiqué pour une durée d'au moins 5 jours. Il est possible d'observer de nouvelles lésions en fin de traitement, surtout si l'immunosuppression est profonde.</p> <p>Il existe peu de données scientifiques pour affirmer que les posologies standards sont suffisantes (grade A, Niveau IB).</p> <p>Chez les patients avec immunodépression profonde, il est préférable de doubler les posologies standards et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours (grade B, Level IB).</p>
<p>R. Patel 2017 Europe</p>		<p>Schéma sur au moins 5 jours</p> <p>En 1^{ère} intention :</p>		<p>RIGHT : R=72,5%</p> <p>AGREE IIa : 5/7</p>	<p>Les réactivations cliniques et subcliniques de l'herpès génital sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>Les récurrences peuvent se prolonger et progresser dans la région anale et génitale surtout si le taux de</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - 200 mg x 5/j - 400 mg x 3/j 		<p>CD4+ est inférieur à 50/mm³.</p> <p>Les caractéristiques cliniques peuvent être atypiques (lésions larges, profondes, hypertrophiques). Il est essentiel que la trithérapie soit optimale et la réplication du VIH contrôlée afin d'éviter les épisodes trop fréquents de récurrence herpétique.</p> <p>Concernant le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement sur une durée de 5 jours est suffisant pour la plupart des patients. - Les posologies standards sont suffisantes, en dehors d'une immunodépression sévère (Niveau IB, Grade A) - Chez les patients avec une forme avancée du VIH, il est indiqué de doubler les posologies standards et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours (Niveau IB, Grade B) - Les thérapies courtes sont à utiliser avec prudence, devant le manque de données scientifiques suffisantes concernant leur indication chez le patient immunodéprimé.
--	--	--	--	--

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (T. Warren 2004 et M.A. Conant 2002 de grade A) ont démontré l'équivalence entre l'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1g x2/j dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

Le valaciclovir permet de diminuer le nombre de prise et d'améliorer l'observance avec une tolérance comparable à celle de l'aciclovir.

- Un ECR (B. Romanowski, 2000 de grade A) a démontré l'équivalence de l'aciclovir à forte dose (400 mg x5/j) au famciclovir 500mg x2/j dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Le famciclovir permet de diminuer le nombre de prise et d'améliorer l'observance avec une tolérance comparable à celle de l'aciclovir.

- Un ECR (Mayaud, 2009 de grade A) compare l'aciclovir 400 mg x3/j à un placebo dans le traitement épisodique de la récurrence chez des femmes séropositives pour le VIH et l'HSV-2 ; les résultats ne sont pas significatifs. L'aciclovir ne semble pas plus efficace que le placebo pour guérir l'épisode de récurrence.

* Guidelines

- Six guidelines se sont intéressées au traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH par aciclovir.

- Il est indiqué de traiter un épisode de récurrence herpétique au niveau génital chez l'immunodéprimé, d'autant que celles-ci sont plus fréquentes et à risque majoré de complications avec extension des lésions cliniques d'herpès.

- Les guidelines s'accordent pour recommander les mêmes posologies d'aciclovir que chez l'adulte immunocompétent sur une durée de 5 jours. On retrouve trois schémas possibles : 400 mg x3/j ; 200 mg x5/j ; 800 mg x 2/j (M.C. Ramos, OMS 2021, T. Sindhuja 2021).

- Trois guidelines (R. Patel 2017, R. Patel 2014, T. Sindhuja, 2021) recommandent de doubler les posologies si l'immunosuppression est profonde et de prolonger le traitement de l'épisode au-delà de 5 jours.

- Aucune guideline ne recommande les thérapies courtes dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH en dehors de l'OMS qui propose un schéma sur 2 jours avec 800 mg x3/j.

41	Avis du groupe de travail
A	<p>Le groupe de travail recommande dans le traitement curatif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH avec une immunodépression sévère</p> <p>- Aciclovir 400 mg x5/j pendant au moins 5 jours en 2ème intention.</p> <p>En raison du risque majoré de résistance en cas de sous dosage en antiviral.</p>

A	<p>Par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent, le groupe de travail recommande dans le traitement curatif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH avec une immunodépression non sévère :</p> <p>- Aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours.</p> <p>Nous proposons ce schéma en 2ème intention en raison du nombre de prises quotidiennes et de sa durée qui ne favorise pas l'observance.</p>
AE	<p>Par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent, le groupe de travail recommande dans le traitement curatif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH avec une immunodépression non sévère :</p> <p>- Aciclovir 800 mg x3/j pendant 2 jours.</p> <p>Ce schéma permet d'améliorer l'observance et présente également un intérêt médico économique.</p> <p>Le traitement permet de diminuer la durée de l'épisode d'environ un à deux jours et il doit être débuté dans les 48 premières heures du début des symptômes. Il ne présente pas d'intérêt par la suite.</p>

Avis des experts lors de la relecture des recommandations :

Un expert rappelle les risques de moins bonne observance lorsque les prises doivent être répétées, notamment pour l'aciclovir. Ainsi, le risque d'induction de résistance est majoré.

2.3.1.2. Valaciclovir

Deux ECR et cinq guidelines ont étudié le valaciclovir chez le patient vivant avec le VIH dans le traitement de l'épisode de récurrence. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
T. Warren 2004	Aciclovir 200mg x5/j versus Valaciclovir 1000 mg x2/j Durée : 5 jours (prolongé si persistance des lésions)	467 (467)	Durée de l'épisode HR = 0,93 IC 95% = 0,8-1,1 p=0,89		Pas de différence entre les 2 groupes. Effet indésirable mineur et peu fréquent.	Faible A	L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1 g x2/j sont comparables en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit leur seuil de CD4+
M.A. Conant 2002	Aciclovir 200 mg x5/j Versus	467 (467)	Durée de l'épisode - Valaciclovir :		Pas de différence entre les 2 groupes.	Faible A	L'aciclovir 200 mg x5/j et le valaciclovir 1 g x2/j sont comparables en

Valaciclovir 1 g x2/j		5 j - Aciclovir : 5 j	HR = 0,93 IC 95% = 0,75-1,14 p=0,45	Effet indésirable mineur et peu fréquent.	termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit leur seuil de CD4+.
--------------------------	--	--------------------------	--	---	--

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Schéma sur 5 jours : 1000 mg x1/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les récurrences herpétiques sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH +, comparé à l'adulte immunocompétent. Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. Le valaciclovir, aux mêmes posologies que celles utilisées chez l'adulte immunocompétent est efficace chez les patients sans immunosuppression profonde, pour une durée de 5 jours. Les doses doivent être doublées et la durée de prescription prolongée au-delà de 5 jours chez les patients présentant une forme avancée du VIH (Niveau 1b).

<p>CDC 2021 Etats-Unis</p>	<p>Schéma sur 5 à 10 jours : 1000 mg x2/j</p>	<p>Pas d'effet indésirable décrit.</p>	<p>RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7</p>	<p>Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. Ces deux schémas sont efficaces pour atténuer les symptômes cliniques chez le patient vivant avec le VIH. Le schéma thérapeutique recommandé par valaciclovir pour traiter l'épisode de récurrence est identique à celui indiqué lors de la PI.</p>
<p>OMS 2021</p>	<p>Schéma sur 5 jours : 500 mg x2/j</p>	<p>Pas d'effet indésirable décrit.</p>	<p>RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7</p>	<p>Le valaciclovir est indiqué dans le traitement épisodique de la récurrence à la posologie de 500 mg x2/j pour une durée de 5 jours. Le schéma court sur 3 jours n'est pas recommandé.</p>
<p>R. Patel 2014 Royaume-Uni</p>	<p>Schéma sur 5 jours 500 mg x 2/j</p>	<p>Pas d'effet indésirable décrit.</p>	<p>RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de réactivation cliniques ou sub cliniques sont plus fréquents chez le patient vivant avec le VIH, comparé à l'adulte immunocompétent. Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales (surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm³). Le traitement épisodique de la récurrence est indiqué pour une durée d'au moins 5 jours. Il est possible d'observer de nouvelles lésions en fin de traitement, surtout si l'immunosuppression est profonde. Il existe peu de données scientifiques pour affirmer que les posologies standards sont suffisantes (Grade A ; Niveau Ib). Le valaciclovir est indiqué dans le traitement épisodique de la récurrence à la posologie de 500 mg x2/j pour une durée de 5 jours. Chez les patients avec immunodépression profonde, il est préférable de doubler les posologies standards et de prolon-</p>

				ger le traitement au-delà de 5 jours (grade B, Niveau Ib).
R. Patel 2017 Europe	Schéma sur 5 jours 500 mg à 1000 mg x 2/j		RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	<p>Les réactivations cliniques et subcliniques de l'herpès génital sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>Les récurrences peuvent se prolonger et progresser dans la région anale et génitale surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm3.</p> <p>Les caractéristiques cliniques peuvent être atypiques (lésions larges, profondes, hypertrophiques). Il est essentiel que la trithérapie soit optimale et la réplication du VIH contrôlée afin d'éviter les épisodes trop fréquents de récurrence herpétique.</p> <p>Concernant le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement sur une durée de 5 jours est suffisant pour la plupart des patients. - Les posologies standards sont suffisantes, en dehors d'une immunodépression sévère (Niveau Ib, Grade A) - Chez les patients avec une forme avancée du VIH, il est indiqué de doubler les posologies standards et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours (Niveau IB, Grade B) - Les thérapies courtes sont à utiliser avec prudence, devant le manque de données scientifiques suffisantes concernant leur indication chez le patient immunodéprimé.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (T.Warren 2004 et M.A.Conant 2002 de grade A) ont comparé l'aciclovir 200 mg 5x/j et le valaciclovir 1g x2/j dans le traitement curatif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH sur une durée d'au moins 5 jours.

Ces deux traitements sont équivalents en termes d'efficacité et de tolérance.

Le valaciclovir est une alternative intéressante en permettant une diminution du nombre de prises par jour, ce qui améliore l'observance et le confort du patient.

Les posologies de valaciclovir proposées dans ces deux ECR sont doublées, comparativement à l'adulte immunocompétent où il est prescrit en première intention du valaciclovir 500 mg x2/j.

Cependant, dans ces deux études, les patients étaient inclus quel que soit leur seuil de CD4.

Sur la base de ces deux ECR, on peut proposer le valaciclovir 1 g x2/j pendant 5 jours dans le traitement de la récurrence, mais nous ne pouvons pas déterminer si cette posologie s'adresse en 1ère intention aux patients avec une immunodépression sévère.

* Guidelines

- Cinq guidelines ont étudié le valaciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

Il est indiqué de traiter un épisode de récurrence herpétique au niveau génital chez l'immunodéprimé, d'autant que celles-ci sont plus fréquentes et à risque majoré de complications avec extension des lésions cliniques d'herpès.

- Trois guidelines (R. Patel 2014 ; R.Patel 2017 ; T. Sindhuja, 2021) s'accordent pour recommander les mêmes posologies de valaciclovir que chez l'adulte immunocompétent sur une durée de 5 jours, soit 500 mg x2/j.

Si l'immunosuppression est profonde, sans seuil de CD4 précisé, elles recommandent de doubler la posologie standard et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours.

- Aucune guideline ne recommande les thérapies courtes dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

- Une guideline (CDC 2021) recommande d'emblée une posologie majorée à 1g x 2/j, sans préciser le niveau d'immunodépression.

42	Avis du groupe de travail
A	Chez le patient vivant avec le VIH avec immunodépression sévère, le groupe de travail recommande en 1ère intention le valaciclovir : - 1000 mg x2/j pendant au moins 5 jours ou jusqu'à la guérison complète des lésions.

	<p>En effet, plus l'immunodépression est sévère et plus le risque de développer des résistances aux traitements est important. Le sous dosage en antiviral favorise l'émergence de ces résistances.</p>
AE	<p>Chez le patient immunodéprimé vivant avec le VIH non sévère, par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent, le groupe de travail recommande le valaciclovir pour traiter l'épisode de récurrence :</p> <p>En 1ère intention : 2000 mg x2/j pendant 1 jour (hors AMM)</p> <p>En 2ème intention : 500 mg x2/j pendant 3 jours</p>
AE	<p>Remettre une ordonnance anticipée aux patients afin qu'ils puissent débuter le traitement dès les premiers prodromes.</p>

2.3.1.3. Famciclovir

Un ECR et cinq guidelines ont étudié le famciclovir chez le patient vivant avec le VIH dans l'épisode de récurrence. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
B. Romanoski 2000	<p>Aciclovir 400 mg x5/j</p> <p>Versus</p> <p>Famciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Durée : 7 jours</p>	293 (293)	<p>Fréquence de nouvelles lésions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 16,7% - Aciclovir : 13,3% <p>Différence : 3,4 % IC 95% = -4,8 - 11,5 (La limite supérieure de l'IC pour affirmer une équivalence doit être <15%)</p> <p>Temps de guérison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 7 j - Aciclovir : 7 j 		Pas de différence entre les 2 groupes.	Faible A	<p>Le famciclovir en deux prises par jour est équivalent en termes d'efficacité et de tolérance à l'aciclovir forte dose pris en cinq fois par jours, chez les patients vivant avec le VIH.</p> <p>C'est une alternative thérapeutique intéressante qui permet de réduire la fréquence des prises et la compliance du patient.</p>

HR = 1,01
 IC 95% = 0,79-1,29
 p=0,95

Les patients étaient inclus dans l'étude quel que soit leur seuil de CD4+.

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Schéma sur 5 jours : 125 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	<p>Les récurrences herpétiques sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH +, comparé à l'adulte immunocompétent.</p> <p>Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif.</p> <p>Le famciclovir, aux mêmes posologies que celles utilisées chez l'adulte immunocompétent est efficace chez les patients sans immunosuppression profonde, pour une durée de 5 jours.</p> <p>Les doses doivent être doublées et la durée de prescription prolongée au-delà de 5 jours chez les patients avec une forme avancée de la maladie (niveau 1b).</p>
CDC 2021 Etats-Unis	Schéma sur 5 à 10 jours : 500mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	<p>Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. Ces deux schémas sont efficaces pour atténuer les symptômes cliniques chez le patient vivant avec le VIH +.</p> <p>Le famciclovir peut être prescrit avec une posologie majorée en deux prises par jour, pour traiter l'épisode de récurrence,</p>

				comparé à l'adulte immunocompétent.
OMS 2021	Schéma sur 5 jours : 500 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Le famciclovir est indiqué à la posologie de 500 mg x2/j chez le patient vivant avec le VIH, au lieu de 250 mgx2/j prescrit chez l'adulte immunocompétent. La posologie est doublée, pour une durée de 5 jours dans le traitement épisodique de la récurrence.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	Schéma sur 5 jours : 125 mg x 2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Les épisodes de réactivation cliniques ou sub cliniques sont plus fréquents chez le patient vivant avec le VIH, comparé à l'adulte immunocompétent. Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales (surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm3). Le traitement épisodique de la récurrence est indiqué pour une durée d'au moins 5 jours. Il est possible d'observer de nouvelles lésions en fin de traitement, surtout si l'immunosuppression est profonde. Il existe peu de données scientifiques pour affirmer que les posologies standards sont suffisantes (Grade A ; Niveau Ib). Le famciclovir est indiqué dans le traitement épisodique de la récurrence à la posologie de 125 mg x2/j pour une durée de 5 jours. Chez les patients avec immunodépression profonde, il est préférable de doubler les posologies standards et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours (grade B, Niveau Ib). Peu de données scientifiques permettent de recommander l'utilisation des traitements courts chez le patient vivant avec le VIH. Une étude portant sur le famciclovir a montré que la thérapie courte serait efficace si le taux de CD4+ est supérieur à 500/mm3.

				Les données scientifiques sont insuffisantes à ce jour pour recommander un traitement court de l'épisode de récurrence chez le patient vivant avec le VIH.
R. Patel 2017 Europe	Schéma sur 5 jours : 125 mg x 2/j		RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	<p>Les réactivations cliniques et subcliniques de l'herpès génital sont plus fréquentes chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>Les récurrences peuvent se prolonger et progresser dans la région anale et génitale surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm3.</p> <p>Les caractéristiques cliniques peuvent être atypiques (lésions larges, profondes, hypertrophiques). Il est essentiel que la trithérapie soit optimale et la réplication du VIH contrôlée afin d'éviter les épisodes trop fréquents de récurrence herpétique.</p> <p>Peu de données scientifiques permettent de recommander l'utilisation des traitements courts chez le patient vivant avec le VIH. Une étude portant sur le famciclovir a montré que la thérapie courte serait efficace si le taux de CD4+ est supérieur à 500/mm3 (Niveau Ib, grade B)</p> <p>Concernant le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement sur une durée de 5 jours est suffisant pour la plupart des patients. - Les posologies standards sont suffisantes, en dehors d'une immunodépression sévère (Niveau Ib, Grade A) - Chez les patients avec une forme avancée du VIH, il est indiqué de doubler les posologies standards et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours (Niveau Ib, Grade B) - Les thérapies courtes sont à utiliser avec prudence, devant

le manque de données scientifiques suffisantes concernant leur indication chez le patient immunodéprimé.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (Romanowski 2000) a démontré l'équivalence de l'aciclovir à forte dose (400 mg x5/j) au famciclovir 500mg x2/j dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

Le famciclovir permet de diminuer le nombre de prise et d'améliorer l'observance avec une tolérance comparable à celle de l'aciclovir.

Cependant, cette étude compare des posologies d'antiviraux qui sont supérieures à celles proposées chez l'adulte immunocompétent, sans préciser le taux de CD4 des patients inclus dans l'étude.

La durée de traitement proposée est également plus longue de 7 jours.

Sur la base de cet ECR, on pourrait proposer le famciclovir dans l'épisode de récurrence chez le patient vivant avec le VIH mais nous ne pouvons pas déterminer si cette posologie s'adresse en 1ère intention aux patients avec une immunodépression sévère.

* Guidelines

- Cinq guidelines ont étudié le famciclovir dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

- Il est indiqué de traiter un épisode de récurrence herpétique au niveau génital chez l'immunodéprimé, d'autant que celles-ci sont plus fréquentes et à risque majoré de complications avec extension des lésions cliniques d'herpès génital.

- Trois guidelines (R. Patel 2014, R. Patel 2017, T. Sindhuja, 2021) s'accordent pour recommander les mêmes posologies de famciclovir que chez l'adulte immunocompétent sur une durée de 5 jours, soit 125 mgx2/j. Si l'immunosuppression est profonde, sans seuil de CD4 précisé, elles recommandent de majorer la posologie et de prolonger le traitement au-delà de 5 jours.

- Deux guidelines (CDC 2021 ; OMS 2021) recommandent d'emblée une posologie majorée à 500 mg x2/j.

- Aucune guideline ne recommande les thérapies courtes dans le traitement épisodique de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH.

43	Avis du groupe de travail
A	Chez le patient vivant avec le VIH avec immunodépression sévère, le groupe de travail recommande en 2ème intention pour traiter l'épisode de récurrence, le famciclovir : - 500 mg x2/j pour une durée d'au moins 5 jours Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes
AE	Par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent, le groupe de travail recommande en 2ème intention pour traiter l'épisode de récurrence chez l'immunodéprimé non sévère, le famciclovir : - Sur 1 jour : 1000 mg x 2 (hors AMM)

- Sur 2 jours : 500 mg x1 à J1 puis 250 mg x2 à J2 (hors AMM)

Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes

2.3.2. Quel est le traitement curatif de la récurrence herpétique chez les autres patients immunodéprimés ?

L'immunodépression sévère, acquise ou congénitale est variable et dépend de nombreux facteurs (cancer solide ou hémopathie, traitements immunosuppresseurs, délai pré et post greffe, caractéristiques individuelles, type de greffe...).

Les réactivations herpétiques sont plus fréquentes chez les patients atteints d'une pathologie maligne. La sévérité de l'immunosuppression dépend du type de cancer, du traitement (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie) et des caractéristiques individuelles propres au patient.

L'épisode de PI survient rarement pendant le traitement de la pathologie cancéreuse. En revanche, les réactivations sont fréquentes, surtout en cours de traitement. Elles peuvent être asymptomatique (EVA) ou symptomatique (réactivation clinique). Chez ces patients, les manifestations cliniques peuvent être sévères contribuant à la morbi mortalité au sein de cette population (Henze et al. 2022).

Certaines pathologies malignes sont reconnues pour entraîner un niveau d'immunosuppression qui justifie une adaptation thérapeutique. L'objectif est de proposer un traitement adapté permettant d'éviter les épisodes de réactivation en cours de traitement anti cancéreux et leurs complications.

Les patients atteints d'une hémopathie maligne présentent environ 20% de réactivation herpétique pendant la phase de traitement et dans les cinq années qui suivent, comparativement au patient atteint d'un cancer solide chez qui les réactivations sont moins fréquentes (<10%) (Henze et al. 2022).

2.3.2.1. Aciclovir

Une guideline a étudié le traitement de la réactivation herpétique chez l'adulte immunodéprimé. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	400 mg x5/j Durée : 7 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - patients avec un cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>Chez le patient immunodéprimé, les modalités de traitement de l'épisode de réactivation herpétique, dépendent de sa sévérité et du niveau d'immunosuppression.</p> <p>L'administration d'un traitement par voie orale peut être utilisée si la maladie est localisée, les symptômes mineurs et l'immunosuppression considérée comme modérée.</p>

L'aciclovir 400 mg est recommandé en cinq prises par jour pour une durée de 7 à 10 jours.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze recommande un traitement par aciclovir per os à de forte posologie soit 400 mg x5/j pour une durée d'au moins 7 jours, chez les patients atteints d'un cancer.

Ces données se basent sur des cohortes de patients immunodéprimés par le virus du VIH.

44	Avis du groupe de travail
AE	Par analogie à ce qui est proposé chez le patient vivant avec le VIH immunodéprimé sévère, le groupe de travail recommande chez le patient atteint d'un cancer, en 2ème intention, l'aciclovir : - 400 mg x5/j pendant au moins 5 jours pour traiter l'épisode de récurrence. Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes.

2.3.2.2. Valaciclovir

Une guideline a étudié le valaciclovir dans le traitement de la réactivation herpétique chez l'adulte immunodéprimé. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	1000 mg x3/j Durée : 7 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - patients avec un cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>Chez le patient immunodéprimé, les modalités de traitement de l'épisode de réactivation herpétique dépendent de la sévérité de l'épisode et du niveau d'immunosuppression.</p> <p>L'administration d'un traitement par voie orale peut être utilisée si la maladie est localisée, les symptômes mineurs et l'immunosuppression considérée comme modérée.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze recommande un traitement par valaciclovir per os à de forte posologie soit 1000 mg x3/j pour une durée d'au moins 7 jours chez les patients atteints d'un cancer.

Ces données se basent sur des cohortes de patients immunodéprimés par le virus du VIH.

45	Avis du groupe de travail
AE	<p>Par analogie à ce qui est proposé chez le patient vivant avec le VIH immunodéprimé sévère, le groupe de travail recommande chez le patient atteint d'un cancer, en 1ère intention, le valaciclovir</p> <p>- 1000 mg x2/j pendant au moins 5 jours pour traiter l'épisode de récurrence.</p> <p>Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes.</p>

2.3.2.3. Famciclovir

Une guideline a étudié le famciclovir dans le traitement de la réactivation herpétique chez l'adulte immunodéprimé atteints d'un cancer. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	500 mg x2/j Durée : 7 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - patients avec un cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>Chez le patient immunodéprimé, les modalités de traitement de l'épisode de réactivation herpétique dépendent de la sévérité de l'épisode et du niveau d'immunosuppression.</p> <p>L'administration d'un traitement par voie orale peut être utilisée si la maladie est localisée, les symptômes mineurs et l'immunosuppression considérée comme modérée.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze recommande un traitement par famciclovir per os 500 mg x2/j pour une durée d'au moins 7 jours chez les patients atteints d'un cancer. Ces données se basent sur des cohortes de patients immunodéprimés par le virus du VIH.

46	Avis du groupe de travail
AE	Par analogie à ce qui est proposé chez le patient vivant avec le VIH immunodéprimé sévère, le groupe de travail recommande chez le patient atteint d'un cancer, en 2ème intention, le famciclovir : - 500 mg x 2/j pendant au moins 5 jours pour traiter l'épisode de récurrence. Le traitement est à débiter dans les 48H du début des symptômes.

2.4. Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent ?

Le traitement suppressif de la récurrence a pour objectif de diminuer la fréquence des récurrences et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients présentant des épisodes fréquents d'herpès génital.

Plusieurs situations peuvent amener le clinicien à prescrire une prophylaxie anti herpétique, la fréquence des récurrences annuelles (≥ 4 épisodes par an) est l'indication la plus fréquente.

La qualité de vie et le retentissement de ces récurrences herpétiques sont également à prendre en considération. Chez un patient demandeur, même si les récurrences sont moins fréquentes, l'indication peut se justifier d'autant plus si les épisodes sont sévères. En effet, les récurrences herpétiques peuvent impacter la vie sociale, sexuelle, professionnelle et avoir des répercussions psychologiques.

La prophylaxie peut également se discuter au sein des couples sérodiscordants afin de réduire le risque de transmission.

Le traitement suppressif de la récurrence est prescrit au long cours pour une durée minimale de 6 à 12 mois et doit donc être réévalué au moins une fois par an. C'est un traitement à adapter au cas par cas, en accord avec le patient selon ses symptômes, son vécu de la maladie et son évolution sous traitement.

En résumé, les indications de la prophylaxie antiherpétique sont :

- Episodes fréquents de récurrences (≥ 4 à 6 par an), ces chiffres sont donnés à titre indicatif

- Retentissement important sur la qualité de vie (sociale, sexuelle, professionnelle, psychologique)
- Risque de transmission au partenaire
- Sévérité des épisodes (hyperalgie, complications)

2.4.1. Traitement per os

2.4.1.1. Aciclovir

Douze ECR, neuf guidelines et trois méta analyses ont étudié l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
L.H. Goldberg 1993	<p>2 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir suppressif pendant 5 ans (S5) - Groupe aciclovir épisodique un an puis suppressif (E1S4) - suppressif : 400 mg x2/j - épisodique : 200 mg x5/j pendant 5 jours 	<p>- 1e année : 1146 (950)</p> <p>- 2e année : 783 (683)</p> <p>- 3e année : 592 (525)</p> <p>- 4e</p>	<p>Fréquence des récurrences à 1 an :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe E1S4 : 12,5 - Groupe S5 : 1,7 <p>$p < 0,0001$</p> <p>Fréquence des récurrences à 2 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe E1S4 : 1,6 - Groupe S5 : 1,3 <p>$p = 0,02$</p> <p>Fréquence des récurrences à 3 ans</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe E1S4 : 1,2 	<p>Effets indésirables mineurs.</p> <p>Tolérance acceptable, pas de toxicité cumulée.</p>	Intermédiaire B	<p>Cet ECR étudie l'efficacité de l'aciclovir suppressif sur une durée de 5 ans.</p> <p>La fréquence des récurrences est significativement diminuée dans le groupe traitement suppressif sur une durée de 3 ans.</p> <p>La fréquence des récurrences est surtout diminuée au cours de la 1e année de traitement. C'est sur cette période que l'on observe la différence significative la plus importante.</p> <p>Au-delà d'un an, le traitement suppressif continue d'être efficace mais dans une moindre mesure.</p> <p>Au-delà de 3 ans, le traitement suppressif n'est pas plus efficace et la</p>

	Durée : 5 ans	<p>année : 481 (433)</p> <p>- 5e année : 430 (389)</p>	<p>- Groupe S5 : 1,0 p=0,05</p> <p>Fréquence des récurrences à 4 ans</p> <p>- Groupe E1S4 : 1,0 - Groupe S5 : 0,9 p=0,2</p> <p>Fréquence des récurrences à 5 ans</p> <p>- Groupe E1S4 : 0,8 - Groupe S5 : 0,8 p=0,3</p>			<p>fréquence des récurrences est identique entre les groupes.</p> <p>On peut conclure que l'aciclovir suppressif présente un bénéfice clinique important sur la première année de traitement.</p> <p>Cet effet perdure jusqu'à 3 ans mais le bénéfice est plus modéré. Au-delà il ne parait pas indiquer de poursuivre le traitement devant l'absence d'intérêt clinique.</p>
S.E.Straus 1985	<p>Traitement quotidien : Aciclovir 200 mgx3/j</p> <p>Versus</p> <p>Traitement week-end : Aciclovir 400 mgx3/j</p>	38 (35)	<p>Fréquence des récurrences :</p> <p>- aciclovir quotidien : 3/18</p> <p>- aciclovir week-end : 13/17</p> <p>p < 0,001</p>	<p>Plus d'effets indésirable dans le groupe traité sur le week-end.</p> <p>Effets indésirables mineurs.</p>	Elevé B	<p>Cette étude compare un traitement suppressif quotidien de la récurrence par aciclovir avec un traitement pris seulement le week-end avec de plus fortes posologies.</p> <p>L'intérêt clinique n'a pas été démontré sur la fréquence des récurrences.</p> <p>Il est préférable de conserver un traitement quotidien dans la prévention de l'épisode de récurrence.</p>

	Samedi et dimanche Durée : 8 mois					
M.Reitano 1998	6 groupes : - Valaciclovir - 250 mg x1/j - 500mg x1/j - 1g x1/j - 250 mg x2/j - Aciclovir 400mg x2/j - Placebo Durée : 1 an	1479 (1479)	Fréquence des récurrences : - Pour tous les dosages de valaciclovir et pour l'aciclovir, par rapport au placebo : p < 0,0001 - Valaciclovir 250 mg 2x/j 1g 1x/j vs aciclovir : efficacité comparable - Pour les patients avec ≥ 10 récurrences par an : efficacité supérieure pour les schémas thérapeutiques de valaciclovir 1g 1x/j, 250 mg x2/j, 1 g 1x/j et aciclovir Pas de P Diminution de la fréquence des récurrences (%) : - Valaciclovir 250 mg x2/j ou 1 gx1/j vs aciclovir 400	L'incidence et la nature des effets indésirables sont similaires entre les groupes. Les effets indésirables sont modérés.	Faible A	Cette étude compare le valaciclovir en une prise par jour (250 mg, 500 mg, 1g) ou en deux prises (250 mg), l'aciclovir 400 mg x2/j et un placebo dans la suppression de la récurrence. Tous les schémas posologiques proposés pour le valaciclovir, et l'aciclovir sont significativement supérieurs au placebo et permettent de diminuer la fréquence des récurrences. Les schémas posologiques les plus efficaces de valaciclovir et qui permettent de diminuer la fréquence des récurrences de 78-79% sont : 250 mg x2/J et 1 g x 1/j. Ces schémas posologiques sont d'efficacité similaire à l'aciclovir 400 mg x2/j. La tolérance de ces traitements est équivalente. Sur la base de ces résultats, il serait recommandé de prescrire soit l'aciclovir 400 mg x2/j, soit le valaciclovir 250 mg x2/j ou 1 g x1/j afin de diminuer la fréquence des récurrences.

			<p>mg x2/j : 78-79%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir 500 mg x1/j : 71%. - Valaciclovir 250 mg x1/j : 54% <p>A noter une réponse dose-dépendante pour le valaciclovir en prise unique journalière (250 mg, 500mg et 1g).</p> <p>p < 0,0001</p>			<p>rences chez l'adultes présentant des récurrences fréquentes (≥ 6 épisodes/an).</p>
L.G. Kaplowitz 1991	<ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir suppressif 400 mg x2/j pendant 3 ans <p>Versus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir curatif (placebo) 200 mg x5/j pendant 5 jours <p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SSS : thérapie suppressive 3 ans - ESS : thérapie curative un an puis suppressive 2 ans <p>Durée : 3 ans</p>	1146 (525)	<p>Fréquence des récurrences à 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe SSS : 0,99 - Groupe ESS : 1,4 <p>p<0,05</p> <p>Nombre moyen de récurrence annuelle à 3 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe SSS : 3% - Groupe ESS : 7% <p>Réduction de 97% du nombre moyen de récurrence dans le groupe SSS versus 93% groupe ESS.</p> <p>Pas de « p »</p>	<p>Pas de toxicité cumulative.</p> <p>Pas d'effet indésirable sévère.</p> <p>L'effet secondaire le plus fréquent était les nausées et les diarrhées, la 1ère année.</p>	Elevé B	<p>Cette étude compare le traitement suppressif et curatif de la récurrence sur une durée de 3 ans.</p> <p>Le groupe de patient traité au long cours par aciclovir préventif présente moins de récurrence.</p> <p>Une prise quotidienne d'aciclovir 400 mg x2/j est efficace pour diminuer la fréquence des récurrences chez les patients avec au moins 6 épisodes/an.</p> <p>L'aciclovir est bien toléré, avec peu d'effets indésirables et l'absence d'anomalie biologique au long cours.</p> <p>Il n'a pas été décrit d'apparition de</p>

						résistance au traitement.
G.J. Mertz 1988	<p>- Groupe traitement suppressif : 400 mgx2/j</p> <p>- Groupe traitement épisodique (= placebo) 200 mgx5/j 5 j</p> <p>Durée : 1 an</p>	1146 (950)	<p>Durée jusqu'au 1er épisode de récurrence :</p> <p>- Groupe suppressif : 246 j</p> <p>- Groupe épisodique : 18 j</p> <p>p<0,001</p> <p>Nombre de patient sans récurrence à 1 an (%) :</p> <p>- Groupe suppressif : 227/519 (44%)</p> <p>- Groupe épisodique : 7/431 (2%)</p> <p>p<0,01</p> <p>Nombre moyen de récurrence/an :</p> <p>- Groupe suppressif : 1,8</p> <p>- Groupe épisodique : 11,4</p> <p>p<0,001</p>	<p>Pas d'effet indésirable grave.</p> <p>Le seul effet indésirable plus fréquent dans groupe traitement suppressif : nausées.</p>	Elevé B	<p>L'aciclovir en traitement suppressif de la récurrence à la posologie de 400 mg en deux prises par jour, sur une durée d'un an, permet de diminuer significativement la fréquence des récurrences.</p> <p>Chez les patients avec des récurrences fréquentes (au moins 6/an), le traitement suppressif est plus efficace que le traitement épisodique.</p>
S.L. Sacks 1987	<p>Aciclovir 200 mg x3/j</p> <p>Versus placebo</p>	50 (47)	<p>Nombre de patient sans récurrence à 6 mois :</p> <p>- Aciclovir : 7/24 (29%)</p> <p>- Placebo : 0/23 (0%)</p> <p>p<0,01</p>	<p>Pas de différence entre les 2 groupes</p>	Elevé B	<p>L'aciclovir à la posologie de 200 mg en trois prises par jour est plus efficace que le placebo, pour diminuer la fréquence des récurrences sur une durée de 6 mois, chez les patients présentant des récurrences fréquentes (au moins une fois par</p>

	Durée : 6 mois Si récurrence au cours de l'étude : aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours		Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence : - Aciclovir : 72 jours - Placebo : 14 jours p<0,0001			mois).
I.Blom 1986	Aciclovir 200 mg x4/j Versus placebo Durée : 3 mois	39 (33)	Nombre de patient sans récurrence à 3 mois : - Aciclovir : 15/33 - Placebo : 0/33 p<0,001	Pas d'effet indésirable grave.	Elevé B	L'aciclovir 200 mg x4/j est plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences herpétiques à trois mois. Le traitement est bien toléré.
A.M. Hal- sos 1985	Aciclovir 200 mg x4/j Versus placebo Durée : 3 mois	31 (31)	Fréquence des récurrences (n) : - Aciclovir : 0,5 - Placebo : 2,6 p<0,001 Durée jusqu'au 1er épisode de récurrence : - Aciclovir : > 84 j - Placebo : 14 j p<0,001	Pas de différence entre les deux groupes. Pas d'effet indésirable grave.	Intermédiaire B	L'aciclovir 200 mg x4/j est plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences herpétiques à trois mois chez les hommes avec des récurrences fréquentes (au moins 8 par an). Le traitement est bien toléré.
R.N.Thin 1985	Aciclovir 200 mg x4/j	111 (88)	Fréquence des récurrences (n) :	Effets indésirables mineurs et compa-	Intermédiaire B	L'aciclovir 200 mg x4/j est plus efficace que le placebo dans la préven-

	Versus placebo Durée : 3 mois		- Aciclovir : 11/88 (13%) - Placebo : 77/88 (88%) p<0,001	rables entre les 2 groupes. - Groupe aciclovir : n = 9 - Groupe placebo : n=4		tion des récurrences herpétiques à trois mois chez l'adulte immunocompétent avec des récurrences fréquentes (au moins 8 par an). Le traitement est bien toléré.
Douglas, 1984	4 groupes - Aciclovir 200 mg x5/j (n = 51) - Aciclovir 200 mg x2/j (n=52) - placebo 2x/j (n = 24) - placebo 5x/j (n= 26) Durée : 4 mois	153 (153)	Fréquence des récurrences (n) 1- Aciclovir 200mg x2/j versus placebo - Aciclovir : 19/52 - placebo : 47/50 RR = 0,3 (0,2 – 0,5) 2- Aciclovir 200mg x5/j versus placebo - Aciclovir : 19/51 - placebo : 47/50 RR = 0,4 (0,2-0,5)	Effets indésirables mineurs et comparables entre les groupes.	Intermédiaire B	L'aciclovir 200 mg x2/j et 200 mg x5/j est plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents de récurrences (au moins 6 dans les 12 derniers mois).
Kinghorn 1992	Aciclovir 400 mg x2/j (n = 53) Versus	126 (126)	Fréquence des récurrences (%) : - Aciclovir : 17/53 soit 31% - Isoprinosine : 47/49 soit 96%	Pas d'effets indésirables graves. Effets indésirables mineurs et comparables entre les	Intermédiaire B	L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine et au placebo dans la prévention des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents (≥ 6 récurrences/an)

	Isoprinosine 500 mg x2/j (n = 49) Versus Placebo (n= 24) Durée : 6 mois		- Placebo : 19/24 soit 79% p <0,05 Durée jusqu'au 1er épisode de récurrence : - Aciclovir : 143 j - Isoprinosine : 40 j - Placebo : 56 j p <0,05	groupes.		L'isoprinosine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement suppressif de la récurrence.
Kinghorn 1985	Aciclovir 200 mg x4/j Versus placebo 3 mois	40 (40)	Fréquence des récurrences (n) : - Aciclovir : 15/40 - Placebo : 38/40 RR = 0,4 (0,2 – 0,6)	Effets indésirables mineurs et comparables entre les groupes.	Intermédiaire B	L'aciclovir 200 mg x 4/j est plus efficace que le placebo et diminue significativement la fréquence des récurrences chez l'adulte immunocompétent qui présente des épisodes fréquents d'herpès génital (au moins 6 épisodes/an).

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	400 mg x2/j Réévaluation clinique annuelle	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé pour les patients présentant au moins 6 épisodes de récurrence par an. Son objectif est de diminuer la fréquence des récurrences. L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement et de sa compliance.

				<p>L'aciclovir permet de diminuer la fréquence des récurrences. Son efficacité est similaire à celle du valaciclovir et du famciclovir (Niveau IA).</p> <p>Avec le traitement suppressif, environ 50% des patients n'ont plus de récurrence et l'autre moitié présente une diminution significative de la fréquence des épisodes (70-80%)</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an.</p> <p>Il est possible de prolonger le traitement au-delà d'un an si les récurrences persistent (Niveau IV).</p>
M.C. Ramos 2021 Brésil	400 mg x2/j Durée : minimum de 6 mois, peut-être prolongé jusqu'à 2 ans.	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=35,0% AGREE II : 4/7	<p>Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé pour les patients présentant au moins 6 épisodes de récurrence par an.</p> <p>Son objectif est de diminuer la fréquence des récurrences.</p> <p>Une surveillance régulière de la fonction rénale et hépatique est indiquée.</p>
CDC 2021 Etats-Unis	400 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	<p>La thérapie suppressive permet de diminuer la fréquence des récurrences d'environ 70-80%.</p> <p>L'efficacité est comparable entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.</p> <p>L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement et de sa compliance. Une réévaluation annuelle est indiquée.</p> <p>Il n'y a pas d'indication à surveiller les paramètres biologiques ni à arrêter temporairement le traitement car le développement de résistance et les effets indésirables sont rares.</p>
Canada 2021	400 mg x2/j 200 mg 3 à 5x/j	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=63,1%	<p>Le traitement anti viral suppressif par aciclovir au quotidien réduit la durée, la fréquence et la gravité des récurrences.</p>

			AGREE II : 4,5/7	<p>Il atténue l'excrétion virale asymptomatique et la transmission du virus mais ne l'éradique pas.</p> <p>Il peut également améliorer la qualité de vie en diminuant le retentissement psychologique.</p> <p>Il est recommandé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - récurrences fréquentes (tous les 2 mois ou 6 fois par an) - complications causées par l'infection - partenaire sérodiscordant - personnes ayant plusieurs partenaires sexuels <p>La nécessité de poursuivre le traitement suppressif devrait être réévaluée annuellement.</p>
OMS 2021	400 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit	<p>RIGHT : R=97,6%</p> <p>AGREE II : 6,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 4 à 6 épisodes de récurrence par an, avec des symptômes sévères et/ou un retentissement important sur la qualité de vie.</p>
R. Patel 2014 Royaume-Uni	<p>400 mg x2/j 200 mg x 4/j</p> <p>Si les récurrences persistent, posologie à 400 mg x3/j</p>	Pas d'effet indésirable décrit	<p>RIGHT : R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 6 épisodes de récurrence par an.</p> <p>L'indication du traitement est à discuter avec le patient, selon la fréquence des récurrences, le coût et les inconvénients d'un traitement au long cours.</p> <p>Le retentissement psychologique est une indication à initier un traitement suppressif.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) prend en compte la compliance du patient et le coût.</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an. Celui-ci peut être reconduit si les récurrences persistent (Niveau IV, grade C).</p>

				Il n'y a pas d'indication à surveiller les paramètres biologiques ni à arrêter temporairement le traitement car le développement de résistance et les effets indésirables sont rares avec l'aciclovir. La posologie est à adapter à la fonction rénale.
Nouvelle-Zélande, 2017	400 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	Le traitement suppressif est indiqué pour les patients présentant des récurrences fréquentes et/ou sévère ou associées à un retentissement psychologique important. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire le risque de transmission. L'aciclovir est recommandé, en alternative, au valaciclovir. Son efficacité semble similaire à celle des autres antiviraux. Sa posologie doit être adapté à la fonction rénale.
D.Money Canada 2008	400 mg x2/j 200 mg 3 à 5x/j	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7	Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé dans les cas suivants : - épisode de récurrence fréquent (au moins 6 par an) - retentissement important sur la qualité de vie (sociale, sexuelle) - pour diminuer le risque de transmission au partenaire - partenaires multiples. L'indication de poursuite du traitement est à réévaluer tous les ans et à adapter aux besoins du patient.
R.Patel 2017 Europe	En 1e intention - 400 mg x2/j Alternative si patient insuffisamment contrô-	Bonne Les données de sécurité et de tolérance sont nombreuses sur la prise d'aciclovir au	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	La majorité des études recommandent le traitement suppressif chez les patients présentant des épisodes de récurrence fréquents, soit au moins 6 épisodes par an. Plus récemment, des études ont évalué son indication dans des formes plus modérées de la maladie. Il est important de prendre en compte plusieurs paramètres, au-delà de la fréquence des récurrences, tels que l'impact de

lé :

- 400 mg x3/j

- 200 mg x4/j

long cours.

la maladie sur la qualité de vie, le risque de transmission, le coût et les inconvénients du traitement au long cours.

La plupart des patients présentent une diminution de la fréquence des récurrences sous traitement suppressif.

Cependant la majorité des patients ont toujours des épisodes occasionnels de récurrence symptomatique.

Les données scientifiques les plus nombreuses concernent le traitement suppressif par aciclovir (Level Ib, grade A)

Il n'y a pas de toxicité cumulative, ni d'effets indésirables au long cours.

Un ajustement thérapeutique des doses reste indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Aucune surveillance biologique n'est indiquée chez les patients traitées au long cours.

La posologie optimale d'aciclovir est de 800 mg par jour, répartie en deux prises.

La décision de poursuivre le traitement suppressif doit être réévaluée annuellement. La période d'évaluation de l'efficacité du traitement doit inclure au moins deux épisodes de récurrence.

Il est indiqué de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients qui présentent encore des récurrences fréquentes. (Niveau IV, grade C)

En ce qui concerne l'excrétion virale asymptomatique et symptomatique :

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir permettent de réduire d'excrétion virale.

L'aciclovir 400 mg 2x/j permet de réduire l'excrétion virale asymptomatique avec une efficacité équivalente au valaciclovir 500 mg en une prise par jour.

La suppression de l'excrétion virale n'est pas toujours associée à une diminution de la transmission virale.

Cependant la thérapie suppressive peut-être envisagée en complément des préservatifs et de l'abstinence sexuelle lorsque le risque de transmission au partenaire est présent.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
B.Lebrun-Vignes 2007	Aciclovir 800 mg/j (200 mg 4x/j ou 800 mg 1x/j ou 400 mg 2x/j) Aciclovir 600 mg/j (soit 200 mg 3x/j) Aciclovir 400 mg/j (soit 200 mg 2x/j) Aciclovir 1000 mg/j (soit 200mg 5x/j) Vs Placebo	10 ECR 3460 patients	Nombre de récurrence : - Diminution de 53% des récurrences pour toutes les posologies comparées au placebo 95% IC 0,43-0,49 RR 0,467 et p < 0,001 - Toutes les posologies d'aciclovir étaient efficaces, la posologie qui semblaient la plus effi-		Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, nausées, diarrhées, infection virale Peu d'effets secondaires.	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique faible ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique moyenne	Le traitement par aciclovir permet de diminuer le nombre de récurrence comparé au placebo, avec une posologie optimale de 400 mg 2x/j. Les résultats ne mettaient pas en évidence d'efficacité dose-dépendante (peu d'ECR pour les posologies 600mg/j,

	Pendant 4 à 12 mois		<p>cace était aciclovir à 800 mg/j RR 0,466 p < 0,001</p> <p>- Les posologies d'aciclovir à 800mg 1x/j, 400mg 2x/j et 200 mg 4x/j étaient efficaces, la posologie qui semblait la plus efficace était 400mg 2x/j RR 0,45 p < 0,001</p>				400mmg/j et 1000mg/j).
Le Cleach 2014	<p>Aciclovir 400 mg/j Ou 600 mg/j Ou 800 mg/j Ou 1000 mg/j</p> <p>vs placebo</p> <p>Durée : de 3 mois à 12 mois</p>	9 ECR 2049 sujets	<p>Nombre de patients ayant eu au moins 1 récurrence herpétique (n) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 583 - Groupe placebo : 879 <p>RR 0,48 95% IC 0,39 – 0,58 I² = 81%</p> <p>- Pas d'effet dose-</p>		<p>Nombre d'arrêt pour effet secondaire :</p> <p>8 ECR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe antiviral : 31 - Groupe placebo : 14 <p>Nombre d'effets secondaires :</p>	<p>AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée</p> <p>ROBIS : Risque de biais faible</p> <p>PRISMA : Qualité méthodologique élevée</p>	<p>Le traitement par aciclovir a montré son efficacité dans le traitement de la récurrence de l'herpès génital.</p> <p>Cette méta analyse, n'a pas permis de déterminer parmi l'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir, lequel</p>

			<p>efficacité : $p = 0,38$</p> <p>- Groupe aciclovir 800 mg/j :</p> <p>RR 0,52</p> <p>95% IC 0,43-0,64</p> <p>$I^2 = 75\%$</p>		<p>8 ECR</p> <p>- Groupe antiviral : 331/561 (dont 3 graves, une poussée hypertensive, une occlusion intestinale et un angor)</p> <p>- Groupe placebo : 115/291 (dont 3 graves, 2 dysfonction rénale et 1 pneumonie ayant entraîné le décès)</p>	<p>de ces 3 traitements était le plus efficace dans la réduction du risque de récurrence herpétique.</p>
	<p>- 1 groupe : aciclovir (200mg 2x/j ou 200mg 4x/j ou 200mg 3x/j ou 200mg 5x/j ou 400mg 2x/j ou 800mg 1x/j)</p> <p>vs placebo</p> <p>- 1 groupe : aciclovir</p>	<p>16 essais en groupe parallèles inclus dans une network méta-analyse</p> <p>Sujets : 4931</p>	<p>Evaluation de l'efficacité chez les patients ayant eu au moins 1 épisode de récurrence (données poolées) :</p> <p>- Groupe aciclovir plus efficace que le placebo</p> <p>RR 0,46</p> <p>95% IC 0,34-0,57</p>			

<p>vs famciclovir (125 mg 1x/j ou 125mg 2x/j ou 125mg 3x/j ou 250mg 1x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 500mg 1x/j)</p> <p>- 1 groupe : aciclovir vs valaciclovir (500mg 1x/j ou 500mg 2x/j)</p>		<p>- Groupe aciclovir vs famciclovir : pas de différence significative RR 1,27 95% IC 0,78-2,06</p> <p>- Groupe aciclovir vs valaciclovir : pas de différence significative RR 0,94 95% IC 0,65-1,38</p> <p>- La probabilité que le aciclovir est le meilleur antiviral est de 29%</p>				
<p>Aciclovir vs placebo</p>	<p>3 ECR Sujets : 138</p>		<p>Risque d'avoir au moins 1 récurrence herpétique confirmée virologiquement :</p> <p>- Groupe aciclovir : 3/71 - Groupe placebo : 55/68 RR 0,08</p>			

- gélules de Liuwei Dihuang

- décoction de Sijunzi modifiée

- décoction de Longdan Xiegan

- Polygonum Cuspidatum poudre

- décoction de Guben Dehumidification

Vs

Antiviraux comprenant :

- Aciclovir (200 mg 5x/j ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j)

- Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j)

- Valaciclovir (300 mg 2x/j ou 300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou 500mg 1x/j)

Durée : de 28 jours à 6 mois

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (L.H. Goldberg 1993, grade B) étudie l'aciclovir suppressif dans le traitement de la récurrence chez l'adulte ayant des récurrences fréquentes (≥ 12 par an). L'aciclovir 400 mg x2/j permet de diminuer significativement la fréquence des récurrences sur une durée de 3 ans. L'efficacité clinique la plus importante se retrouve sur la 1ère année de traitement, en effet la fréquence des récurrences est diminuée d'un facteur 8. Au-delà de 3 ans, le traitement n'est pas plus efficace qu'un placebo.

Cette étude nous permet de justifier la durée de la thérapie suppressive sur une période de 12 mois. Celle-ci améliore nettement la qualité de vie du patient. La réévaluation annuelle semble importante étant donné que le bénéfice clinique diminue avec les années. Il est alors important d'évaluer l'indication au cas par cas.

- Un ECR (S.E. Straus 1985, grade B) évalue l'aciclovir suppressif 200 mg x3/j en prise quotidienne à l'aciclovir 400 mg x3/j pris uniquement le week-end. Les résultats ne montrent pas de diminution significative de la fréquence des récurrences si l'aciclovir est pris seulement deux jours par semaine. La thérapie suppressive est efficace si elle est prise quotidiennement.

- Un ECR (M. Reintano 1998, grade A) compare le valaciclovir en une prise par jour (250 mg x1/j, 500 mg x1/j, 1g x1/j) ou en deux prises (250 mg x2/j), l'aciclovir 400 mg x2/j et un placebo dans la suppression de la récurrence.

Les schémas posologiques les plus efficaces de valaciclovir sont ceux qui permettent de diminuer la fréquence des récurrences de 78-79% : 250 mg x2/j et 1 g x 1/j. Ces schémas posologiques sont d'efficacité similaire à l'aciclovir 400 mg x2/j.

La tolérance de ces traitements est équivalente.

Sur la base des résultats de cet ECR, il serait recommandé de prescrire soit l'aciclovir 400 mg x2/j, soit le valaciclovir 250 mg x2/j ou 1 g x1/j afin de diminuer la fréquence des récurrences chez l'adulte présentant des récurrences fréquentes (≥ 6 épisodes/an)

- Un ECR (L.G. Kaplowitz, 1991, grade B) étudie l'aciclovir suppressif pendant 3 ans. Les résultats sont significatifs avec une réduction de la fréquence des récurrences plus importantes (97%) chez les patients traités par aciclovir 400 mg x2/J pendant 3 ans. L'autre groupe ayant reçu un traitement suppressif seulement les deux dernières années d'étude, présente une réduction moins importante de la fréquence des récurrences à 3 ans (93%).

L'aciclovir 400 mg x2/j est efficace sur une durée de 3 ans pour diminuer la fréquence des récurrences chez l'adulte avec des épisodes fréquents (≥ 6 épisodes/an). Nous n'avons pas de données sur l'efficacité au-delà de 3 ans.

- Un ECR (G.J. Mertz, 1988, grade B) compare sur une durée d'un an, le traitement suppressif par aciclovir 400 mg x2/j et le traitement épisodique 200 mg x5/J sur 5 jours, prescrit lors d'un épisode aigu de récurrence.

La fréquence des récurrences est significativement diminuée dans le groupe recevant la thérapie suppressive.

Chez les patients avec des épisodes fréquents de récurrence (≥ 6 /an) le traitement suppressif est indiqué. Il améliore nettement la qualité de vie comparativement au traitement épisodique sur 5 jours.

- Un ECR (S. L. Sacks 1987, grade B) compare l'aciclovir 200 mg x3/j à un placebo sur une durée de

6 mois. L'aciclovir à la posologie de 200 mg en trois prises par jour est plus efficace que le placebo, pour diminuer la fréquence des récurrences sur une durée de 6 mois, chez les patients présentant des récurrences fréquentes (au moins une fois par mois).

- Trois ECR (I. Blom 1986 ; A.M. Halsos ; 1985 et Thin 1985 de grade B) comparent l'aciclovir 200 mgx4/j au placebo sur une durée de 3 mois. L'aciclovir 200 mg x4/j est plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences herpétiques à trois mois chez l'adulte avec des récurrences fréquentes (≥ 8 épisodes/an)

- Un ECR (Douglas 1984, grade B), compare l'aciclovir 200 mg x5/j et 200 mg x2/j à un placebo, sur une durée de 4 mois.

Ces deux schémas posologiques sont plus efficaces que le placebo et permettent de diminuer la fréquence des récurrences chez l'adulte avec des épisodes fréquentes (≥ 6 épisodes/an).

Cette étude n'a pas comparé les 2 schémas posologiques entre eux mais les résultats indiquent que leur efficacité est comparable.

- Un ECR (Kinghorn 1992, grade B) compare l'aciclovir 400 mg x2/j à l'isoprinosine et à un placebo dans le traitement préventif de la récurrence, sur une durée de 6 mois.

L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine et au placebo ; il permet de diminuer significativement la fréquence des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents (≥ 6 épisodes/an).

- Un ECR (Kinghorn 1985, grade B) compare l'aciclovir 200 mg x4/J à un placebo, sur une durée de 3 mois.

L'aciclovir est supérieur au placebo et permet de diminuer significativement la fréquence des récurrences chez l'adulte présentant des épisodes fréquents (≥ 6 épisodes/an).

En faisant la synthèse des données issues des ECR sus cités :

Le traitement par aciclovir 400 mg x2/j est efficace et permet de diminuer la fréquence des récurrences de manière significative chez l'adulte avec des épisodes fréquents de récurrence (au moins 6 épisodes/an).

- Une étude de haut niveau de preuve (Goldberg 1993) a montré que l'efficacité était maximale au cours de la 1ère année de traitement. Deux études ont étudié l'aciclovir sur trois ans et les résultats semblent montrer une efficacité du traitement suppressif au cours des trois premières années de prise.

Sur la base de ces données, il paraît justifié de prescrire le traitement pour une durée initiale de 12 mois. Par la suite, une réévaluation annuelle est indiquée. En effet, l'efficacité du traitement persiste mais décroît dans le temps. L'indication de renouvellement est à évaluer au cas par cas avec le patient.

- Trois études ont étudié l'aciclovir 200 mg x4/j sur une durée de trois mois. Ce schéma a fait la preuve de son efficacité mais sur une durée d'étude courte et nous n'avons pas d'étude randomisée permettant de le comparer à l'aciclovir 400 mg x2/j. De plus, il ne favorise pas l'observance avec quatre prises par jour et semble peu adapté à un traitement au long cours.

* Guidelines

- Neuf guidelines ont étudié l'aciclovir suppressif dans le traitement de la récurrence chez l'adulte.

Toutes s'accordent pour recommander l'aciclovir 400 mg x2/j.

- Trois guidelines (Money 2008, Patel 2014 ; Canada 2021) proposent également l'aciclovir 200 mg x4/j.

- La guideline R. Patel 2017 propose ce schéma seulement si le patient est insuffisamment contrôlé avec l'aciclovir 400 mg x2/j.

- Deux guidelines indiquent l'aciclovir 400 mg x3/j si le patient continue de présenter des récurrences fréquentes malgré un traitement bien conduit en deux prises par jour.

L'indication de l'aciclovir suppressif est à évaluer au cas par cas, avec le patient. Elle dépend du nombre de récurrences annuelles (moyenne arbitrairement fixée à 6 épisodes/an), du retentissement sur la qualité de vie du patient et du risque de transmission au partenaire.

En ce qui concerne les données de tolérance et de sécurité au long cours, les données sont rassurantes. Il n'y a pas de surveillance spécifique indiquée (en dehors du patient insuffisant rénale chez qui la posologie devra être adaptée).

* Méta-analyses

- Trois méta-analyses étudient les effets de l'aciclovir par voie orale dans la prévention des récurrences herpétiques génitales.

L'aciclovir per os est efficace pour prévenir les récurrences.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une efficacité clinique similaire de ces trois antiviraux.

L'association des herbes médicinales chinoises et traitement antiviral semble plus efficace que les antiviraux seuls. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuves et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence et nécessite d'autres études.

47	Avis du groupe de travail
A	Le groupe de travail propose l'aciclovir 400 mg 2x/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent, avec une réévaluation clinique annuelle.
AE	La poursuite du traitement après un an est à réévaluer avec le patient en fonction de sa demande, de son amélioration sous traitement, de sa qualité de vie depuis l'initiation de la thérapie suppressive. Une fenêtre thérapeutique peut être proposée si le patient est amélioré. En cas de persistance des récurrences à 6 mois, le groupe de travail propose l'aciclovir 400 mg 3x/j.

2.4.1.2. Valaciclovir

Dix ECR, neuf guidelines et trois méta-analyses ont étudié le valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
A. Wald 2006	<p>Famciclovir 250 mg x2/j</p> <p>Versus</p> <p>Valaciclovir 500 mg x4/j</p> <p>Etude n°1 Durée : 16 semaines</p> <p>Etude n°2 Durée : 10 semaines</p>	<p>Etude n° 1 320 (320)</p> <p>Etude n°2 70 (70)</p>	<p>Etude n° 1 : Fréquence des récurrences à 4 mois</p> <p>- Famciclovir : 34 % - Valaciclovir 28 %</p> <p>HR = 1,10 IC 95% = 0,94-1,28 p = 0,22</p>	<p>Etude n° 2 Excrétion virale asymptomatique (% de jours)</p> <p>- Famciclovir : 2,4 % - Valaciclovir : 1,1 %</p> <p>RR = 2,05 IC 95% = 1,07-4,11 p= 0,031</p>	<p>Effets indésirables modérés et similaires entre les 2 groupes.</p> <p>- Famciclovir : 12,6 % - Valaciclovir : 12,4 %</p> <p>Le plus fréquent : céphalées</p>	Intermédiaire B	<p>L'étude randomisée n°1 compare l'efficacité clinique du famciclovir et du valaciclovir dans le traitement préventif de la récurrence herpétique.</p> <p>Les résultats ne sont pas significatifs.</p> <p>Les deux traitements ont une efficacité et une tolérance équivalente.</p> <p>L'étude randomisée n°2 compare l'efficacité biologique du famciclovir et du valaciclovir dans le traitement préventif de la récurrence herpétique.</p>

							rence herpétique. Les résultats sont significatifs en faveur d'un bénéfice modéré du valaciclovir pour réduire l'excrétion virale asymptomatique (détection par PCR).
K. H. Fife 2008	Valaciclovir 1 g x1/j Versus Placebo Durée : 6 mois	384 (383)	Temps passé sans récurrence à 6 mois : - Valaciclovir : 71% - Placebo : 43 % Différence : 27,3 % IC 95% = 16-39% p<0,001 Nombre moyen de récurrence/mois : - Valaciclovir : 0,11 - Placebo : 0,48 p<0,001		Effets indésirables modérés et similaires entre les 2 groupes. Absence d'effet indésirable grave.	Faible A	Cette étude présente des résultats significatifs en faveur du valaciclovir. Celui-ci est plus efficace, que le placebo, dans la prévention de la récurrence herpétique génitale, sur une durée de 6 mois. Il diminue significativement la fréquence des récurrences et allonge le temps passé sans épisode clinique d'herpès.
K.H.Fife 2006	Valaciclovir 1000 mg x1/j Versus	152 (152)		Excrétion virale % moyen de jour - Valaciclovir : 2,7 % - Placebo : 9,3 %	Effets indésirables modérés et similaires entre les 2 groupes.	Faible A	L'administration de valaciclovir à la posologie de 1000 mg x1/j pendant 2 mois est bien tolérée et permet de réduire significativement l'excrétion virale

		Placebo			Réduction totale de l'excrétion virale : 71 % p<0,001	Absence d'effet indésirable grave.		du virus HSV-2 au niveau génital, comparativement au placebo, chez les patients présentant des récurrences herpétiques.
M.G. Martens 2009		Valaciclovir 1000 mg x1/j Versus Placebo Durée : 2 mois	70 (70)		Excrétion virale % moyen de jour - Valaciclovir :2,9 % - Placebo :13,5 % Réduction totale de l'excrétion virale : 78 % p<0,001	Effets indésirables modérés et similaires entre les 2 groupes. Absence d'effet indésirable grave.	Faible A	Cette étude randomisée étudie l'efficacité biologique du valaciclovir, comparativement au placebo. Celui-ci est bien toléré et permet de réduire significativement l'excrétion virale du virus HSV-2 au niveau génital, chez les patients ayant fait récemment une infection herpétique.
Handsfield 2007		Valaciclovir 1000 mg x1/j Versus Placebo Durée : 6 mois	119 (119)	Fréquence moyenne des récurrences/ an : - Valaciclovir : 1,7 - Placebo : 3,4 p=0,012 Temps moyen de la 1e récurrence : - Valaciclovir : 80 j - Placebo : 54 j		Non décrit.	Faible A	Cette étude compare l'efficacité du valaciclovir, au placebo dans la prévention de la récurrence. Il est débuté dans les 3 mois qui suivent l'épisode initial d'herpès génital. Le valaciclovir 1000 mg x1/j est supérieur au placebo dans la prévention des épisodes de récurrence.

			p=0,001				Il diminue la fréquence des récurrences annuelles et allonge le temps passé sans épisode clinique.
M. Reitano 1998	6 groupes : - Valaciclovir - 250 mg x1/j - 500mg x1/j - 1000 mg x1/j - 250 mg x2/j - aciclovir 400mg x2/j - Placebo Durée : 1 an	1479 (1479)	Fréquence des récurrences : - Pour tous les dosages de valaciclovir et aciclovir par rapport au placebo : p < 0,0001 Diminution de la fréquence des récurrences (%) : - Valaciclovir 250 mg x2/j ou 1000 mgx1/j et Aciclovir 400 mg x2/j : 78-79% - Valaciclovir 500 mg x1/j : 71%. - Valaciclovir 250 mg x1/j : 54%		L'incidence et la nature des effets indésirables sont similaires entre les groupes. Les effets indésirables sont modérés.	Faible A	Cette étude montre que le valaciclovir et l'aciclovir sont efficaces pour diminuer la fréquence des récurrences. Tous les schémas posologiques proposés sont supérieurs au placebo.
K. H. Fife 2007	- Traitement épisodique :	80 (78)	Nombre moyen de récurrence sur 12		Pas de différence décrite	Elevé	Cette étude compare le traitement curatif (épis-

	<p>500 mg x2/j pendant 5 j A débiter dès les 1ers symptômes</p> <p>- Traitement suppressif : 500 mg x1/j tous les jours</p> <p>Durée : 12 mois</p>		<p>mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Episodique : 7,8 +/- 4,6 - Suppressif : 1,5 +/- 1,9 <p>p<0,001</p> <p>% de patient avec des récurrences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Episodique : 38/39 (97%) - Suppressif : 23/39 (59%) <p>p<0,001</p>		<p>entre les deux groupes.</p> <p>Pas d'effet indésirable grave</p>	<p>B</p>	<p>dique) sur 5 jours et préventif (suppressif) sur 1 an de la récurrence par valaciclovir.</p> <p>Les résultats sont significatifs en faveur d'une supériorité du traitement suppressif 500 mg 1x/j, en diminuant la fréquence des récurrences, chez les patients présentant des récurrences fréquentes (4 à 9 épisodes/an).</p>
R.Patel 1997	<p>Valaciclovir 500 mg x1/j (n = 288)</p> <p>Versus Placebo (n=94)</p> <p>Durée : 4 mois (ou jusqu'au 1er épisode de récurrence)</p>	382 (382)	<p>Fréquence des récurrences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valaciclovir : 87/288 - Placebo : 83/94 <p>RR = 0,3 (0,2 - 0,4)</p>		<p>Effets indésirables mineurs et comparables entre les deux groupes.</p>	<p>Intermédiaire B</p>	<p>Le valaciclovir diminue significativement le nombre de récurrence, comparativement au placebo, chez l'adulte avec des épisodes fréquents (au moins 8 épisodes de récurrences/an).</p> <p>La posologie efficace est de 500 mg par jour.</p>
L.Corey 2004	<p>Valaciclovir 500 mg x1/j</p>	1484 (1484)	<p>Développement d'une infection symptomatique</p>		<p>Effets indésirables mineurs et comparables</p>	<p>Intermédiaire B</p>	<p>Le valaciclovir diminue significativement la transmission virale du virus de</p>

	Versus Placebo Durée : 8 mois		HSV-2 - Valaciclovir : 4/743 (0,5%) - Placebo : 16/741 (2,2%) HR = 0,2 (0,08- 0,75) p = 0,008		entre les deux groupes.		l'herpès de type 2 chez les couples sérodiscordants. La prise unique quoti- dienne de valaciclovir 500 mg permet de diminuer le risque d'acquérir une infec- tion symptomatique herpé- tique génitale, chez les couples hétérosexuels sérodiscordants HSV-2.
Romanowski 2003	Valaciclovir 500 mg x1/j Versus placebo	225 (225)	* Fréquence des réurrences - Valaciclovir : 110/225 - Placebo : 192/225 RR = 0,57 (0,50 - 0,66)		Pas d'effet indésirable grave.	Elevé B	Le valaciclovir 500 mg une fois par jour diminue signi- ficativement la fréquence des récurrences compara- tivement au placebo, chez l'adulte avec des épisodes fréquents (entre 4 à 9 épisodes/an).

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	500 mg x1/j 1000 mg x1/j si ≥ 10 récurrences/an	Pas d'effet indési- rable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé pour les patients présentant au moins 6 épisodes de récur- rence par an. Son objectif est de diminuer la fréquence des récurrences. L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement, de sa compliance.

	Réévaluation clinique annuelle			<p>Le valaciclovir permet de diminuer la fréquence des récurrences. Son efficacité est similaire à celle de l'aciclovir et du famciclovir. (Niveau 1A).</p> <p>La thérapie suppressive par valaciclovir est supérieure à la thérapie épisodique en diminuant la fréquence des récurrences et en améliorant la qualité de vie des patients. (Niveau IB)</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an. Il est possible de prolonger le traitement au-delà d'un an si les récurrences persistent (Niveau IV).</p> <p>Avec le traitement suppressif, environ 50% des patients n'ont plus de récurrence et l'autre moitié présente une diminution significative de la fréquence des épisodes (70-80%).</p>
CDC 2021 Etats-Unis	<p>- 500 mg x1/j ** - 1000 mg x1/j</p> <p>**peut-être moins efficace que le valaciclovir 1 g x1/j ou l'aciclovir 400 mg x2/j chez les patients avec des récurrences très fréquentes (au moins 10 épisodes/an)</p>	Pas d'effet indésirable décrit.	<p>RIGHT : R=77,4%</p> <p>AGREE II : 6/7</p>	<p>La thérapie suppressive permet de diminuer la fréquence des récurrences d'environ 70-80%.</p> <p>L'efficacité est comparable entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.</p> <p>L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement et de sa compliance.</p> <p>Une réévaluation annuelle est indiquée.</p> <p>Il n'y a pas d'indication à surveiller les paramètres biologiques ni à arrêter temporairement le traitement car le développement de résistance et les effets indésirables sont rares.</p>
Canada 2021	500 x 1/j si ≤ 9 récurrences/an		<p>RIGHT : R=63,1%</p>	<p>Le traitement anti viral suppressif par valaciclovir au quotidien réduit la durée, la fréquence et la gravité des récurrences.</p> <p>Il atténue l'excrétion virale asymptomatique et la transmission</p>

	1000 mg x1/j si > 9 récurrences/ an		AGREE II : 4,5/7	<p>du virus mais ne l'éradique pas.</p> <p>Il peut également améliorer la qualité de vie en diminuant le retentissement psychologique.</p> <p>Il est recommandé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - récurrences fréquentes (tous les 2 mois ou 6 fois par an) - complications causées par l'infection - partenaire sérodiscordant - personnes ayant plusieurs partenaires sexuels <p>La nécessité de poursuivre le traitement suppressif devrait être réévaluée annuellement.</p>
OMS 2021	500 mg x1/j		<p>RIGHT :</p> <p>R=97,6%</p> <p>AGREE II : 6,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 4 à 6 épisodes de récurrence par an, avec des symptômes sévères et/ou un retentissement important sur la qualité de vie.</p>
R. Patel 2014 Royaume-Uni	500 mg x1/j		<p>RIGHT :</p> <p>R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 6 épisodes de récurrence par an (grade B).</p> <p>L'indication du traitement est à discuter avec le patient, selon la fréquence des récurrences, le coût et les inconvénients d'un traitement au long cours.</p> <p>Le retentissement psychologique est une indication à initier un traitement suppressif.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) prend en compte la compliance du patient et le coût.</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an. Celui-ci peut être reconduit si les récurrences persistent. (Niveau IV, grade C)</p>
Nouvelle-Zélande	500 mg x1/j *		RIGHT :	<p>Le traitement suppressif est indiqué pour les patients présentant des récurrences fréquentes et/ou sévères ou associées à</p>

2017	*si les récurrences persistent, il est possible de majorer la posologie à 500 mg x2/j		R=38,1% AGREE II : 4/7	<p>un retentissement psychologique important. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire le risque de transmission.</p> <p>Le valaciclovir est recommandé en 1e ligne thérapeutique. Il est bien toléré et les données d'efficacité et de sécurité sont nombreuses, permettant son utilisation au long cours. Cependant une neurotoxicité a été rapporté chez les patients avec une fonction rénale altérée nécessitant une adaptation des posologies à la fonction rénale.</p> <p>Le valaciclovir en prise quotidienne, diminue la transmission au partenaire de 48% et diminue les épisodes de récurrence de 75%.</p> <p>Les autres antiviraux ont un effet similaire mais cela n'a pas été prouvé dans les ECR.</p> <p>Il est recommandé de prescrire 12 mois de traitement, suivi d'une pause de 3 mois afin de réévaluer la fréquence des récurrences (Grade C). 20 à 25% des patients présentent des récurrences malgré la thérapie suppressive.</p>
D.Money Canada	2008 500 mg x1/j 1g x1/j		RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7	<p>Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - épisode de récurrence fréquent (au moins 6 par an) - retentissement important sur la qualité de vie (sociale, sexuelle) - pour diminuer le risque de transmission au partenaire - partenaire multiple <p>L'utilisation du valaciclovir, associé au préservatif permet de diminuer le risque de transmission au partenaire de 48%.</p> <p>L'indication de poursuite du traitement est à réévaluer tous</p>

R. Patel 2017 Europe	<p>En 1e intention</p> <p>*si < 10 récurrences/an - 500 mg x 1/j</p> <p>*si ≥10 récurrences/an - 1000 mg x1/j</p> <p>*alternative si patient insuffisamment contrôlé : - 250 mg 2x/j - 500 mg 2x/j</p>	<p>Nausées et céphalées transitoires décrites chez certains patients.</p> <p>Bonne tolérance au long cours.</p> <p>Pas de monitoring spécifique indiqué.</p>	<p>RIGHT : R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>les ans et à adapter aux besoins du patient.</p> <p>La majorité des études recommandent le traitement suppressif chez les patients présentant des épisodes de récurrence fréquents, soit au moins 6 épisodes par an.</p> <p>Plus récemment, des études ont évalué son indication dans des formes plus modérées de la maladie.</p> <p>Il est important de prendre en compte plusieurs paramètres, au-delà de la fréquence des récurrences, tels que l'impact de la maladie sur la qualité de vie, le risque de transmission, le coût et les inconvénients du traitement au long cours.</p> <p>La plupart des patients présentent une diminution de la fréquence des récurrences sous traitement suppressif.</p> <p>Cependant la majorité des patients ont toujours des épisodes occasionnels de récurrence symptomatique.</p> <p>La décision de poursuivre le traitement suppressif doit être réévaluée annuellement. La période d'évaluation de l'efficacité du traitement doit inclure au moins deux épisodes de récurrence.</p> <p>Il est indiqué de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients qui présentent encore des récurrences fréquentes. (Niveau IV, grade C)</p> <p>Il n'y a pas de différence en termes d'efficacité entre le valaciclovir 500 mg x1/j et le famciclovir 250 mg x2/j (Niveau IV, Grade C).</p> <p>Chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés avec ces schémas posologiques, il est possible de doubler les doses de valaciclovir et de famciclovir (Niveau IV, Grade C)</p> <p>Il n'est pas indiqué de surveillance biologique. Ces traite-</p>
-------------------------	---	--	--	---

ments ayant fait la preuve de leur tolérance et innocuité au long cours.

En ce qui concerne l'excrétion virale asymptomatique et symptomatique :

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir permettent de réduire d'excrétion virale.

Le valaciclovir 500 mg 1x/j (si < 10 récurrences/an) réduit significativement la transmission, d'environ 50%, chez les couples sérodiscordants (Niveau Ib, Grade A).

L'aciclovir 400 mg 2x/j permet de réduire l'excrétion virale asymptomatique avec une efficacité équivalente au valaciclovir 500 mg en une prise par jour.

La suppression de l'excrétion virale n'est pas toujours associée à une diminution de la transmission virale.

Cependant la thérapie suppressive peut-être envisagée en complément des préservatifs et de l'abstinence sexuelle lorsque le risque de transmission au partenaire est présent.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Tolérance	Biais	Conclusion
B.Lebrun-Vignes 2007	Valaciclovir 250 mg/j ou	3 ECR 3345 patients	Nombre de récurrence : - Diminution de 43% des récurrences	Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, nausées,	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique faible	Le valaciclovir permet de diminuer le nombre de récurrences d'herpès génital, à

	<p>250 mg 2x/j ou 500 mg 1x/j ou 1000 mg 1x/j Versus placebo Pendant 12 mois</p>		<p>pour toutes les posologies comparées au placebo 95% IC 0,53-0,59 RR 0,568 et $p < 0,001$ - La posologie la plus efficace était le valaciclovir à 500 mg /1j RR 0,614 $p < 0,001$ - Pas de différence entre valaciclovir 500mg 1x/j et 250 mg 2x/j RR 0,54 $p < 0,001$</p>	<p>diarrhées, infection virale Peu d'effets secondaires.</p>	<p>ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique moyenne</p>	<p>la posologie de 500mg 1x/j ou 250 mg 2x/j. Les résultats suggèrent une efficacité dose-dépendante (valaciclovir 250mg/j moins efficace que la dose de 500mg/j).</p>
<p>Le Cleach, 2014</p>	<p>Valaciclovir 500 mg/j Versus placebo Durée : jusqu'à la 1ère récurrence ou jusqu'à 52 semaines après le début du traitement</p>	<p>4 ECR 1788 sujets</p>	<p>Nombre de patients ayant eu au moins 1 récurrence herpétique (n) : Risque de récurrence diminué dans le groupe valaciclovir par rapport au placebo - Groupe valaci-</p>	<p>Nombre d'arrêt pour effet secondaire : 8 ECR - Groupe antiviral : 31 - Groupe placebo : 14 Nombre d'effets se-</p>	<p>AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : qualité</p>	<p>Le traitement par valaciclovir a montré son efficacité dans le traitement de la récurrence de l'herpès génital. Le risque de récurrence est diminué dans le groupe valaciclovir par</p>

			<p>clovir : 686/1497</p> <p>- Groupe placebo : 229/291 RR 0,41 95% IC 0,24 – 0,69 I² = 94%</p> <p>- Effet dose-efficacité modéré pour le valaciclovir : p = 0,009</p> <p>- Groupe valaciclovir 500 mg/j : RR 0,45 95% IC 0,30-0,67 I² = 88</p>	<p>secondaires :</p> <p>8 ECR</p> <p>- Groupe antiviral : 331/561 (dont 3 graves, une poussée hypertensive, une occlusion intestinale et un angor)</p> <p>- Groupe placebo : 115/291 (dont 3 graves, 2 dysfonction rénale et 1 pneumonie ayant entraîné le décès)</p>	<p>méthodologique élevée</p>	<p>rapport au placebo.</p> <p>Cette méta analyse, n'a pas permis de déterminer parmi l'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir, lequel de ces 3 traitements était le plus efficace dans la réduction du risque de récurrence herpétique.</p>
<p>- 1 groupe : valaciclovir versus placebo</p> <p>- 1 groupe : valaciclovir versus aciclovir</p> <p>- 1 groupe : valaciclovir versus famciclovir</p>	<p>16 essais en groupe parallèles inclus dans une network méta-analyse</p> <p>Sujets : 4931</p>	<p>Evaluation de l'efficacité chez les patients ayant eu au moins 1 épisode de récurrence (données poolées) :</p> <p>- Groupe valaciclovir plus efficace que le placebo RR 0,42</p>				

			<p>95% IC 0,31-0,56</p> <p>- Groupe valaciclovir vs aciclovir : pas de différence significative</p> <p>RR 0,94</p> <p>95% IC 0,65-1,38</p> <p>- Groupe valaciclovir vs famciclovir : pas de différence significative</p> <p>RR 1,37</p> <p>95% IC 0,86-2,11</p> <p>- La probabilité que le valaciclovir est le meilleur antiviral est de 65%</p>			
T-L. Liu, 2022	<p>Herbes médicinales chinoises comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng Baidu - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi 	<p>10 ECR</p> <p>Sujets : 865</p>	<p>Efficacité à court terme sur le nombre de récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupe valaciclovir + HMC vs HMC : RS <p>RR 1,17 (IC 95% 1,06-1,29)</p> <p>p = 0,002</p> <p>I2 = 9%</p>	<p>- Pour 5 RCT analysées (N = 377) : pas de différence significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul)</p> <p>RR = 1,01</p>	<p>AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée</p> <p>ROBIS : Risque de biais faible</p> <p>PRISMA : qualité</p>	<p>Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral a une meilleure efficacité que les antiviraux seuls pour les récurrences herpétiques génitales.</p> <p>A noter l'absence</p>

<ul style="list-style-type: none"> - gélules de Zhibai Dihuang - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng Jiedu - gélules de Liuwei Dihuang - décoction de Sijunzi modifiée 	<p>3 ECR Sujets : 260</p>	<p>Taux de récurrence à 3 mois après l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral <p>RR = 0,26 (IC 95% 0,13-0,53) p = 0,0002</p>	<p>(IC 95% 0,51-2,00) p = 0,098</p>	<p>métho-dologique élevée</p>	<p>de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.</p> <p>Néanmoins, cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - décoction de Longdan Xiegan - Polygonum Cuspidatum poudre - décoction de Guben <p>Vs Antiviraux comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j) - Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j) - Valaciclovir (300 mg 2x/j) 	<p>3 ECR Sujets : 211</p>	<p>Taux de récurrence à 1 an après l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral <p>RR = 0,52 (IC 95% 0,40- 0,67) p < 0,00001</p>			
	<p>7 ECR</p>	<p>Nombre de récur-</p>			

ou 300mg 1x/j ou 500 mg
2x/j ou 500mg 1x/j)

Durée : de 28 jours à 6
mois

Sujets :
457

rence par an après
l'arrêt du traitement :

- Pour le groupe
HCM + antiviral vs
antiviral seul : diffé-
rence significative
avec moins de
récurrence pour le
groupe HCM +
antiviral

Différence moyenne
de 2,11

IC 95% -2,73 à -1,49

P< 0,00001

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (A. Wald 2006, grade B) compare le valaciclovir 500 mg x4/j au famciclovir 250 mg x2/j dans le traitement suppressif de la récurrence, chez l'adulte immunocompétent, pendant 4 mois. Les deux traitements sont équivalents en termes d'efficacité clinique et de tolérance. Le valaciclovir est efficace également sur le plan biologique et permet de diminuer l'excrétion virale asymptomatique. L'efficacité biologique du valaciclovir est supérieure à celle du famciclovir.

- Deux ECR (K.H.Fife 2008 et H.H.Handsfield 2007 de grade A) s'intéressent à l'efficacité clinique du valaciclovir 1g x1/j, sur une durée de 6 mois, chez l'adulte immunocompétent. Le valaciclovir en prise quotidienne permet de diminuer la fréquence des récurrences d'environ 70%, comparativement au placebo. Ce traitement est efficace et permet de diminuer le nombre de récurrences.

- Deux ECR (K.H.Fife 2006 et M.G.Martens 2009 de grade A) s'intéressent à l'efficacité biologique du valaciclovir 1g x1/j, sur une durée de 2 mois chez l'adulte immunocompétent. Le valaciclovir en prise quotidienne réduit significativement l'excrétion virale à deux mois de 70 à 80%, comparativement au placebo.

- Un ECR (M.Reitano, 1998, grade A) compare le valaciclovir à différentes posologies réparties en une prise (250 mg ou 500 mg ou 1g) par jour, ou en deux prises (250mg x2/j) par jour et un placebo.

Sur une durée d'un an, chez l'adulte immunocompétent, tous les schémas posologiques proposés sont supérieurs au placebo, sans que l'on puisse conclure à la supériorité d'un schéma par rapport à un autre.

Le valaciclovir 1 g x1/j, 250 mg x2 ou 500 mg x1/j diminue la fréquence des récurrences de 70 à 80%. Cette diminution est identique avec l'aciclovir dose préventive soit 400 mg x2/j.

- Un ECR (K.H.Fife 2007, grade B) compare le traitement suppressif de la récurrence par valaciclovir 500 mg x1/j prescrit au long cours pendant 12 mois, au traitement épisodique 500 mg x2/j sur 5 jours.

La fréquence des récurrences est significativement diminuée avec un traitement suppressif au long cours chez l'adulte immunocompétent présentant au moins 4 épisodes/an. Cet ECR est de niveau de preuve intermédiaire car conduit en ouvert.

- Un ECR (R. Patel, 1997, grade B) compare le valaciclovir 500 mg x1/j à un placebo sur une durée de 4 mois.

Le valaciclovir a fait la preuve de son efficacité et diminue significativement le nombre de récurrences chez l'adulte avec des épisodes fréquents (au moins 8 épisodes par an).

- Un ECR (L.Corey, 2004, grade B) compare le valaciclovir 500 mg x1/j à un placebo sur une durée de 8 mois, et évalue l'efficacité de ce traitement dans la prévention de la transmission du virus de l'herpès de type 2 chez les couples sérodiscordants. La prise unique quotidienne de valaciclovir 500 mg permet de diminuer le risque d'acquérir une infection symptomatique herpétique génitale, chez les couples hétérosexuels sérodiscordants HSV-2.

- Un ECR (Romanowski, 2003) compare le valaciclovir 500 mg x1/j à un placebo. Le valaciclovir a fait la preuve de son efficacité en diminuant significativement le nombre de récurrences chez l'adulte avec des épisodes fréquents (entre 4 à 9 par an).

* Guidelines

- Neuf guidelines se sont intéressées au valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence.

Deux schémas posologiques sont proposés et dépendent du nombre de récurrence annuelles. Jusqu'à 9 épisodes annuels, il est recommandé de traiter par 500 mg /j. A partir de 10 épisodes annuels, il est recommandé de doubler la posologie à 1 g /j.

Il n'y a pas de justification retrouvée concernant le nombre de récurrences annuelles à partir duquel il est nécessaire d'augmenter la posologie de valaciclovir.

Le traitement est prescrit au long cours pour une durée d'au moins 6 mois et doit être réévalué annuellement.

Les données sur la tolérance sont nombreuses et rassurantes, elles permettent de prescrire ce traitement au long cours sans majorer le risque d'effets indésirables et sans monitoring spécifiquement indiqué.

Les données sont concordantes pour affirmer son efficacité clinique avec une diminution de la fréquence des récurrences de 70 à 80%.

- Trois guidelines se sont intéressées à l'efficacité biologique du valaciclovir. Les résultats concordent pour dire que celui-ci permet de diminuer l'excrétion virale d'environ 48-50%. Par conséquent, le traitement suppressif aurait également sa place afin de réduire la transmission du virus, notamment dans les couples sérodiscordants.

* Méta-analyses

- Trois méta-analyses étudient les effets du valaciclovir par voie orale pour prévenir les récurrences herpétiques génitales chez l'adulte immunocompétent.

Le valaciclovir per os est efficace pour diminuer le nombre de récurrence.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une équivalence de ces trois antiviraux, en termes d'efficacité clinique.

L'association herbes médicinales chinoises et traitement antiviral semble plus efficace que les antiviraux seuls. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuve et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif des épisodes de récurrence et nécessite d'autres études.

48	Avis du groupe de travail
A	Le groupe de travail propose le valaciclovir 500 mg x1/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent, avec une réévaluation clinique annuelle.
AE	La poursuite du traitement après 1 an est à réévaluer avec le patient. Une fenêtre thérapeutique peut être proposée.
AE	En cas de persistance de récurrence herpétique à 6 mois, le groupe de travail préconise l'augmentation de la posologie de valaciclovir à 500 mg 2x/j.

2.4.1.3. Famciclovir

Six ECR, sept guidelines et trois méta-analyses ont étudié le famciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
A. Wald 2006	<p>Famciclovir 250 mg x2/j</p> <p>Vs</p> <p>Valaciclovir 500 mg x4/j</p> <p>Etude n°1 Durée : 16 semaines</p> <p>Etude n°2 Durée : 10 semaines</p>	<p>Etude n° 1 320 (320)</p> <p>Etude n°2 70 (70)</p>	<p>Etude n° 1 : Fréquence des récurrences à 4 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 34 % - Valaciclovir 28 % <p>HR = 1,10 IC 95% = 0,94-1,28 p = 0,22</p>	<p>Etude n° 2 Excrétion virale asymptomatique (% de jours) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Famciclovir : 2,4 % - Valaciclovir : 1,1 % <p>RR = 2,05 IC 95% = 1,07-4,11 p= 0,031</p>	<p>Effets indésirables modérés et similaires entre les 2 groupes.</p> <p>Famciclovir : 12,6 %</p> <p>Valaciclovir : 12,4 %</p> <p>Le plus fréquent : céphalées.</p>	<p>Faible A</p>	<p>L'étude n°1 compare l'efficacité clinique du famciclovir et du valaciclovir dans le traitement préventif de la récurrence herpétique.</p> <p>Les résultats ne sont pas significatifs. Les deux traitements ont une efficacité et une tolérance équivalente.</p> <p>L'étude n°2 compare l'efficacité biologique du famciclovir et du valaciclovir dans le traitement préventif de la récurrence herpétique.</p> <p>Les résultats sont significatifs en faveur d'un bénéfice modéré du valaciclovir pour</p>

							réduire l'excrétion virale asymptomatique (détection par PCR).
S.L. Sacks 2004	3 groupes : - Famciclovir 125 mg x3/j - Famciclovir 250 mg x3/j - Placebo Durée : 4 mois	180 (178)		Excrétion virale asymptomatique (% de jours) : - 125 mg : 0,52% j OR = 6,1 IC : 3,5–10,8 p<0,0001 - 250 mg : 0,35 % j OR = 7,7 IC : 4,0–14,5 p<0,0001 - Placebo : 3,1 % j Excrétion virale symptomatique (% de jours) : - 125 mg : 0,72% OR= 8,0 IC 95% : 4,9–13,2 p <0,0001 - 250 mg : 0,19% j OR = 31,3 IC= 12,1–80,8	Effets indésirables modérés et comparables entre les groupes.	Intermédiaire B	Le traitement suppressif par famciclovir réduit significativement l'excrétion virale symptomatique et asymptomatique, chez la femme ayant des récurrences fréquentes (au moins tous les 2 mois). Il semble exister une effet dose-dépendant.

				<p>p <0,0001</p> <p>- Placebo : 5,53% j</p> <p>p<0,0001</p> <p>Effet dose dépendant avec réduction de l'excrétion virale plus importante avec 250 mg de famciclovir</p> <p>p <0,0001</p>			
B.L. Bartlett 2008	<p>Famciclovir</p> <p>- Traitement épisodique : 125 mg x2/j – 5 jours</p> <p>Vs</p> <p>- Traitement suppressif 250 mg 2x/j</p> <p>Durée : 6 mois</p>	384 (312)	<p>Nombre moyen de récurrence</p> <p>- Episodique : 0,8 +/- 0,77</p> <p>- Suppressif : 0,2 +/- 0,44</p> <p>(Pas de « p »)</p> <p>Temps jusqu'à la 1ère récurrence : plus long dans le groupe traitement suppressif</p> <p>p<0,0001 (log rank test)</p> <p>% patient avec récurrence sur les 6 mois :</p>		Effets indésirables modérés et comparables entre les 2 groupes.	Elevé B	<p>Cette étude compare le traitement curatif sur 5 jours et suppressif sur 6 mois, par famciclovir chez les patients avec des récurrences fréquentes (au moins 2 récurrences dans les 3 mois précédents le début de l'étude et au moins 4 récurrences l'année passée)</p> <p>Les résultats montrent que le traitement suppressif permettrait d'allonger le temps sans récurrence et d'en diminuer la fréquence.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Episodique : 94/155 soit 60,6% - Suppressif : 28/157 soit 17,8 % (Pas de « p »)				
S.K. Tyring 2003	Famiclovir 250 mg x2/j Vs Placebo Durée : 6 mois	470 (469)	Fréquence des récurrences : (n sans récurrence/ n patient) <ul style="list-style-type: none"> - Famiclovir : 151/191 soit 71% - Placebo : 48/184, soit 26% <p>p<0,001</p>		Effets indésirables comparables entre les 2 groupes. Le plus fréquent : céphalées. Pas d'effet indésirable grave.	Faible A	Le famciclovir à la posologie de 250 mg x2/j est efficace et bien toléré pour la suppression du virus de l'herpès génital, lorsque les patients ont des récurrences fréquentes (au moins 6 épisodes sur 2 ans).
G.J.Mertz 1997	Famciclovir : - 125 mg 1 à 2x/j Vs - 250 mg 1 à 2x/j Vs	375 (375)	Durée jusqu'au 1e épisode de récurrence (HR par rapport au placebo) <ul style="list-style-type: none"> - placebo : 82 j -125 mg 1x/j : 114 J <p>HR = 1,4 (0,8-2,3) p = 0,2</p> <ul style="list-style-type: none"> - 125 mg x 2/j : > 120 j 		Pas d'effet indésirable grave. Bonne tolérance au long cours.	Faible A	Le famciclovir est plus efficace que le placebo dans le traitement de la récurrence herpétique chez la femme ayant au moins 6 épisodes cliniques d'herpes par an. Sa tolérance au long cours est bonne. La posologie qui semble la plus efficace pour diminuer la fréquence des récurrences est le famciclovir 250 mg en

	- 500 mg 1x/j Vs -Placebo Durée : 4 mois		HR = 1,8 (1,0-3,0) p=0,03 - 250 mg 1x/j : > 120 j HR = 1,6(1,0-2,8) p =0,07 - 250 mg x 2/j : > 120 j HR = 3,6(1,9-6,9) p<0,001 - 500 mg x1/j : > 120 j HR = 1,7 (1,0-2,8) p=0,06			deux prises par jour. Le famciclovir 125 mg en une seule prise n'est pas plus efficace que le placebo.
F.Diaz-Mitoma 1998	4 groupes - Famciclovir 125 mg x3/j vs - Famciclovir 250 mg x 3/j vs - Famciclovir 250 mg x2/j vs	457 (455)	Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence - Placebo : 47 j HR par rapport au placebo - Famciclovir 125 mg x3/j : 222 j HR = 2,9 IC 95% = 2,0-4,0 p<0,001 - Famciclovir 250		Peu d'effets indésirables, mineurs et comparables au groupe placebo.	Faible A Cette étude compare différentes posologies de famciclovir à un placebo, sur une longue durée supérieure à 12 mois. Tous les schémas posologiques proposés sont plus efficaces que le placebo et la tolérance est bonne à toutes les posologies. Le famciclovir en trois prises par jour (125 ou 250 mg) ou

	<p>- Placebo</p> <p>Durée : 12 mois</p>	<p>mg x 3/j : 307 j</p> <p>HR = 3,2</p> <p>IC 95% = 2,2-4,6</p> <p>p<0,001</p> <p>- Famciclovir 250 mg x2/j : 336 j</p> <p>HR = 3,3</p> <p>IC 95% = 2,3-4,8</p> <p>p<0,001</p> <p>% de patient sans récurrence à 6 mois</p> <p>- Famciclovir (tous les schémas posologiques) : 79-86 %</p> <p>- Placebo : 27 %</p> <p>p<0,001</p> <p>Cette différence est maintenue à 12 mois (p<0,001)</p>			<p>en deux prises par jour (250 mg) est efficace dans la prévention de la récurrence chez les patients ayant des récurrences fréquentes (au moins 6 épisodes/an).</p> <p>La posologie 250 mg en deux prises présente une efficacité similaire au schéma de 250 mg en trois prises par jour.</p> <p>Cette étude ne permet pas de conclure à l'équivalence car les résultats ne comparent pas les schémas posologiques.</p>
--	---	---	--	--	---

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
-------	---------------------	-----------	-----------------	------------

T. Sindhuja 2021 Asie	250 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	<p>Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé pour les patients présentant au moins 6 épisodes de récurrence par an. Son objectif est de diminuer la fréquence des récurrences.</p> <p>Avec le traitement suppressif, environ 50% des patients n'ont plus de récurrence et l'autre moitié présente une diminution significative de la fréquence des épisodes (70-80%).</p> <p>L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement, de sa compliance.</p> <p>Le famciclovir permet de diminuer la fréquence des récurrences. Son efficacité est similaire à celle de l'aciclovir et du valaciclovir. (Niveau 1A)</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an. Il est possible de prolonger le traitement au-delà d'un an si les récurrences persistent. (Niveau IV)</p>
CDC 2021 Etats-Unis	250 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	<p>La thérapie suppressive permet de diminuer la fréquence des récurrences d'environ 70-80%.</p> <p>La qualité de vie des patients qui présentent des épisodes fréquents de récurrence est améliorée sous traitement suppressif comparativement au traitement épisodique.</p> <p>Le famciclovir est moins efficace que les autres antiviraux dans la diminution de l'excrétion virale.</p> <p>L'indication de ce traitement préventif est à évaluer avec le patient en fonction du retentissement et de sa compliance.</p> <p>Une réévaluation annuelle est indiquée.</p> <p>Les données concernant la tolérance et la sécurité d'utilisation quotidienne des anti viraux (valaciclovir, aciclovir, famciclovir) sont bien connues.</p> <p>Il n'y a pas d'indication à surveiller les paramètres biologiques ni à arrêter temporairement le traitement car le développement de résistance et les effets indésirables sont rares.</p>

Canada 2021	250 mg x2/j		<p>RIGHT : R=63,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Le traitement anti viral suppressif par famciclovir au quotidien réduit la durée, la fréquence et la gravité des récurrences.</p> <p>Il atténue l'excrétion virale asymptomatique et la transmission du virus mais ne l'éradique pas.</p> <p>Il peut également améliorer la qualité de vie en diminuant le retentissement psychologique.</p> <p>Il est recommandé dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - récurrences fréquentes (tous les 2 mois ou 6 fois par an) - complications causées par l'infection - partenaire sérodiscordant - personnes ayant plusieurs partenaires sexuels <p>La nécessité de poursuivre le traitement suppressif devrait être réévaluée annuellement.</p>
OMS 2021	250 mg x2/j		<p>RIGHT : R=97,6%</p> <p>AGREE II : 6,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 4 à 6 épisodes de récurrence par an, avec des symptômes sévères et/ou un retentissement important sur la qualité de vie.</p>
R.Patel 2014 Royaume- Unis	250 mg x2/j		<p>RIGHT : R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif est recommandé pour les patients ayant au moins 6 épisodes de récurrence par an (grade B).</p> <p>L'indication du traitement est à discuter avec le patient, selon la fréquence des récurrences, le coût et les inconvénients d'un traitement au long cours.</p> <p>Le retentissement psychologique est une indication à initier un traitement suppressif.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) prend en compte la compliance du patient et le coût.</p> <p>La durée de traitement est d'environ un an. Celui-ci peut être reconduit si les</p>

				réurrences persistent (Niveau IV, grade C).
D.Money 2008 Canada	250 mg x2/j		RIGHT : R=16,4% AGREE II : 2,5/7	Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé dans les cas suivants : - épisode de récurrence fréquent (au moins 6 par an) - retentissement important sur la qualité de vie (sociale, sexuelle) - pour diminuer le risque de transmission au partenaire - partenaire multiple L'indication de poursuite du traitement est à réévaluer tous les ans et à adapter aux besoins du patient.
R. Patel 2017 Europe	250 mg x 2/j	Bonne tolérance au long cours. Pas de monitoring spécifique indiqué.	RIGHT : R=72,5 % AGREE II : 5/7	La majorité des études recommandent le traitement suppressif chez les patients présentant des épisodes de récurrence fréquents, soit au moins 6 épisodes par an. Plus récemment, des études ont évalué son indication dans des formes plus modérées de la maladie. Il est important de prendre en compte plusieurs paramètres, au-delà de la fréquence des récurrences, tels que l'impact de la maladie sur la qualité de vie, le risque de transmission, le coût et les inconvénients du traitement au long cours. La plupart des patients présentent une diminution de la fréquence des récurrences sous traitement suppressif. Cependant la majorité des patients ont toujours des épisodes occasionnels de récurrence symptomatique. La décision de poursuivre le traitement suppressif doit être réévaluée annuellement. La période d'évaluation de l'efficacité du traitement doit inclure au moins deux épisodes de récurrence. Il est indiqué de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients qui présentent encore des récurrences fréquentes. (Niveau IV, grade C) Il n'y a pas de différence en termes d'efficacité entre le valaciclovir 500 mg x1/j

et le famciclovir 250 mg x2/j (Niveau IV, Grade C).

Chez les patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés avec ces schémas posologiques, il est possible de doubler les doses de valaciclovir et de famciclovir (Niveau IV, Grade C). Il n'est pas indiqué de surveillance biologique. Ces traitements ayant fait la preuve de leur tolérance et innocuité au long cours.

En ce qui concerne l'excrétion virale asymptomatique et symptomatique : le famciclovir permet de réduire l'excrétion virale, au même titre que l'aciclovir et le valaciclovir.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
B.Lebrun-Vignes, 2007	Famciclovir 125 mg 1x/j ou 250 mg 1x/j (ou 125 mg 2x/j) ou 375 mg/j (soit 125mg 3x/j) ou 500 mg 1x/j (ou 250mg 2x/j) ou 750 mg/j (soit 250mg 3x/j)	2 ECR 832 sujets	Nombre de récurrence : - Diminution de 42% des récurrences pour toutes les posologies comparées au placebo 95% IC 0,50-0,65 RR 0,576 et p < 0,001 - Les posologies de 250 mg à 750 mg étaient efficaces, la posologie de 125		Effets secondaires les plus fréquents : céphalées, nausées, diarrhées, infection virale Peu d'effets secondaires.	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique faible ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique moyenne	Le traitement par famciclovir permet de diminuer le nombre de récurrence comparé au placebo, avec une posologie optimale de 250 mg 2x/j. Les résultats suggèrent une efficacité dose-dépendante (famciclovir 250mg/j ineffi-

	Vs Placebo Pendant 4 à 5 mois		mg/j n'était pas efficace RR 0,60 p<0,001 - Pas de différence entre famciclovir 250 mg 2x/j vs 500mg 1x/j RR 0,54 p <0,001				cace).
T-L. Liu 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng Baidu - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi - gélules de Zhibai Dihuang - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng	10 ECR Sujets : 865	Efficacité à court terme sur le nombre de récurrence : - Pour le groupe famciclovir + HMC vs HMC : pas de différence significative RR 1,03 (IC 95% 0,98-1,18) p = 0,24 I2 = 47%		- Pour 5 RCT analysées (N = 377) : pas de différence significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul) RR = 1,01 (IC 95% 0,51-2,00) p = 0,098	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral a une meilleure efficacité que les antiviraux seuls pour les récurrences herpétiques génitales. Les résultats spécifiques pour le famciclovir, sont non significatifs pour l'efficacité à court terme.
		3 ECR Sujets : 260	Taux de récurrence à 3 mois après l'arrêt du traitement : - Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : diffé-				

<p>Jiedu</p> <ul style="list-style-type: none"> - gélules de Liuwei Dihuang - décoction de Sijunzi modifiée - décoction de Longdan Xiegan - Polygonum Cuspidatum poudre - décoction de Guben Dehumidification <p>Vs</p> <p>Antiviraux comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j) - Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j) - Valaciclovir (300 mg 2x/j ou 300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou 500mg 1x/j) 		<p>rence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>RR = 0,26 (IC 95% 0,13-0,53)</p> <p>p = 0,0002</p>				<p>A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires.</p> <p>Néanmoins, cette méta-analyse se base sur des ECR de faible qualité méthodologique.</p>
	<p>6 ECR</p> <p>Sujets : 552</p>	<p>Taux de récurrence à 6 mois après l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral <p>RR = 0,42 (IC 95% 0,32- 0,57)</p> <p>p < 0,00001</p>				
	<p>3 ECR</p> <p>Sujets : 211</p>	<p>Taux de récurrence à 1 an après l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : <p>Différence significa-</p>				

	Durée : de 28 jours à 6 mois		<p>tive avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>RR = 0,52 (IC 95% 0,40- 0,67)</p> <p>p< 0,00001</p>				
		7 ECR Sujets : 457	<p>Nombre de récurrence par an après l'arrêt du traitement :</p> <p>- Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>Différence moyenne de 2,11</p> <p>IC 95% -2,73 à -1,49</p> <p>p< 0,00001</p>				
Le Cleach 2014	Famciclovir 750 mg/j Ou 500 mg/j Ou 325 mg /j Ou 250 mg/j	2 ECR en groupes parallèles 732 sujets	<p>Nombre de patients ayant eu au moins 1 récurrence herpétique : risque de récurrence diminué dans le groupe famciclovir (toutes</p>		<p>Nombre d'arrêt pour effet secondaire :</p> <p>8 ECR</p> <p>- Groupe</p>	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée	<p>Le traitement par famciclovir a montré son efficacité clinique et biologique dans le traitement de la récurrence de</p>

<p>Ou 125 mg /j Vs Placebo</p>		<p>posologies comprises) vs placebo RR 0,57 95% IC 0,50-0,64 I² = 0% - Pas d'effet dose-efficacité : p =0,21</p>		<p>antiviral : 31 - Groupe placebo : 14 Nombre d'effets secondaires : 8 ECR - Groupe antiviral :</p>	<p>ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée</p>	<p>l'herpès génital. Cette méta analyse, n'a pas permis de déterminer parmi l'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir, lequel de ces 3 traitements était le plus efficace dans la réduction du risque de récurrence herpétique.</p>
<p>- 1 groupe : famciclovir vs placebo - 1 groupe : famciclovir vs aciclovir - 1 groupe : famciclovir vs valaciclovir</p>	<p>16 essais en groupe parallèles inclus dans une network méta-analyse Sujets : 4931</p>	<p>Evaluation de l'efficacité chez les patients ayant eu au moins 1 épisode de récurrence (données poolées) : - Groupe famciclovir plus efficace que le placebo RR 0,57 95% IC 0,37-0,84 - Groupe famciclovir vs aciclovir : pas de différence significative RR 0,78 95% IC 0,78-2,06 - Groupe famciclovir</p>		<p>331/561 (dont 3 graves, une poussée hypertensive, une occlusion intestinale et un angor) - Groupe placebo : 115/291 (dont 3 graves, 2 dysfonction rénale et 1 pneumonie ayant entraîné le décès)</p>		

		<p>vs valaciclovir : pas de différence significative</p> <p>RR 1,37</p> <p>95% IC 0,86-2,11</p> <p>- La probabilité que le famciclovir est le meilleur antiviral est de 6%</p>	
Famciclovir vs placebo	<p>2 ECR</p> <p>Sujets : 555</p>		<p>Risque d'avoir au moins 1 récurrence herpétique confirmée virologiquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 105/431 - Groupe placebo : 79/124 <p>RR 0,41</p> <p>95% IC 0,25 – 0,65</p> <p>I² = 76%</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (A. Wald, 2006, Grade A) compare l'efficacité clinique et biologique du famciclovir et du valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence, chez l'adulte immunocompétent. Le famciclovir 250 mg x2/j est d'une efficacité et d'une tolérance comparable au valaciclovir 500 mg x4/j, sur une durée de 4 mois. Il permet de diminuer la fréquence des récurrences d'environ 30%.

L'efficacité biologique cependant semble inférieure pour le famciclovir. Il diminue de deux fois moins l'excrétion virale en comparaison au valaciclovir, sur une durée de 2 mois et demi.

- Un ECR (S.L. Sacks, 2004, Grade B) étudie l'efficacité biologique du famciclovir, sur une durée de 4 mois chez la femme immunocompétente.

Le traitement suppressif permet de diminuer significativement l'excrétion virale symptomatique et asymptomatique, avec un effet dose-dépendant. Cependant, cette étude propose des schémas posologiques non habituels avec 3 prises par jour.

Il semble difficile de recommander ces posologies (125 mg ou 250 mg x3/j) n'ayant pas d'autres études qui justifient des posologies si élevées au quotidien de famciclovir, bien qu'aucun effet indésirable sévère ne soit décrit dans l'étude.

- Un ECR (B.L. Bartlett, 2008, Grade B) compare le traitement épisodique (125 mg x2/j sur 5 jours) et suppressif (250 mg x2/j) de la récurrence chez l'adulte immunocompétent présentant au moins 4 récurrences/an.

Le traitement suppressif permet de diminuer la fréquence des récurrences à 6 mois, de façon significativement plus importante que le traitement épisodique. Les données sont à utiliser avec prudence devant l'absence de mesure d'aveugle avec un risque de biais intermédiaire.

- Un ECR (S.K. Tying, 2003, grade A) compare le famciclovir 250 mg x2/j à un placebo sur une durée de 6 mois, chez l'adulte avec des récurrences fréquentes (au moins 3 épisodes/an). Le famciclovir est efficace et diminue la fréquence des récurrences de manière significative.

- Un ECR (G.J. Mertz, 1997, grade A) compare différentes posologies de famciclovir, chez la femme présentant des récurrences fréquentes (au moins 6 épisodes/an).

Le schéma thérapeutique qui apparait le plus efficace pour diminuer la fréquence des récurrences à 6 mois est 250 mg x2/j.

- Un ECR (F. Diaz-Mitoma, 1998, grade A), compare différentes posologies de famciclovir à un placebo, sur une longue durée supérieure à 12 mois chez l'adulte immunocompétent.

Le famciclovir en trois prises par jour (125mg x3/j ou 250 mg x3/j) ou en deux prises par jour (250 mg x2/j) est efficace dans la prévention de la récurrence chez les patients ayant des récurrences fréquentes (au moins 6 épisodes/an). Cette étude n'avait pas pour objectif initial d'étudier l'équivalence des schémas posologiques mais bien de comparer ceux-ci au placebo.

Cependant, au vu des résultats, il parait justifié de recommander en 1ère intention le famciclovir 250 mg x2/j, l'efficacité étant comparable à 250 mg x3/j. Ceci permet de diminuer la fréquence des prises, le risque d'effet indésirable, d'améliorer l'observance et de réduire le cout de prescription.

En faisant la synthèse des données issues des ECR sus cités : le famciclovir est un traitement effi-

cace dans la suppression des épisodes de récurrences chez l'adultes immunocompétent, avec épisodes fréquents d'herpès génital.

En ce qui concerne l'efficacité biologique, sur la base d'un essai clinique comparatif au valaciclovir, le famciclovir semble moins efficace dans la diminution de l'excrétion virale.

Le schéma posologique à recommander en 1^e intention est : 250 mg x2/j. La durée de prescription a été selon les études de 4 à 12 mois. Les données de tolérance sur 12 mois sont rassurantes (Diaz-Mitoma 1998) et permettent une prescription au long cours. Le nombre de récurrences annuelles qui pose l'indication d'un traitement suppressif est arbitraire (entre 4 à 6 épisodes/an).

* Guidelines

- Sept guidelines ont étudié l'intérêt du famciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

Il permet de diminuer la fréquence des récurrences, avec une efficacité similaire aux autres antiviraux (soit une diminution de 70 à 80%). Le schéma posologique recommandé est 250 mg x2/j

Le nombre de récurrences annuelles qui justifie d'initier un traitement suppressif est arbitraire, soit en moyenne 6 épisodes/an. L'impact sur la qualité de vie, la sévérité des épisodes sont des données à prendre en compte également dans l'indication de prescription (R. Patel, 2017).

La durée de traitement est d'environ un an, avec réévaluation annuelle de la prescription.

* Méta-analyses

- Trois méta-analyses étudient les effets du famciclovir par voie orale dans la prévention des récurrences herpétiques génitales.

Le famciclovir per os est efficace pour diminuer le nombre de récurrences.

Les études comparatives entre l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir démontrent une équivalence de ces trois antiviraux, en termes d'efficacité clinique.

Les HMC associés aux antiviraux semblent efficaces dans cette indication pour les récurrences. Les résultats spécifiques pour le famciclovir ne retrouvent pas de résultats significatifs sur l'efficacité à court terme. Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuve et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement préventif des épisodes de récurrence et nécessite d'autres études.

49	Avis du groupe de travail
A	Le groupe de travail préconise la prescription du famciclovir à 250 mg x 2/j.
AE	Ce traitement est recommandé en 2 ^{ème} intention du fait de son coût, même si l'efficacité est similaire à celle de l'aciclovir et du valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent. Le groupe de travail ne se positionne pas en faveur des autres posologies du famciclovir.

2.4.2. Autres traitements

Sept ECR et une méta-analyse ont étudié d'autres traitements dans la prévention de la récurrence.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
B. Vonau 2000	Echinacea Purpurea 800 mg x2/j Versus Placebo Durée : 12 mois	50 (39)	Fréquence des récurrences Médiane (IQR) : - E.pupurea (6 premiers mois) : 2 (1-4) - Placebo (6 premiers mois) : 3 (2-5) - E.pupurea (6 mois suivant) : 2 (1-5) - Placebo (6 mois suivant) : 3 (2-4) Pas de « p »		Effets indésirables gastro intestinaux (diarrhées) ayant conduit à un arrêt du traitement pour 4 patients. Pas d'effet indésirable grave.	Intermédiaire B	Les résultats sont non significatifs. L'extrait de plante et de racine d'Echinacea Purpurea, n'est pas plus efficace que le placebo dans le traitement de la récurrence herpétique.
Kinghorn 1992	Aciclovir 400 mg x2/j (n = 53) Versus	126 (126)	Fréquence des récurrences (%) - Aciclovir : 17/53 soit 31%		Pas d'effets indésirables graves. Effets indésirables	Elevé B	L'aciclovir est supérieur à l'isoprinosine et au placebo dans la prévention des récurrences chez l'adulte présentant des

	<p>Isoprinosine 500 mg x2/j (n = 49)</p> <p>Versus Placebo (n= 24)</p> <p>Durée : 6 mois</p>		<p>- Isoprinosine : 47/49 soit 96%</p> <p>- Placebo : 19/24 soit 79%</p> <p>p <0,05</p> <p>Durée jusqu'au 1er épisode de récurrence :</p> <p>- Aciclovir : 143,7 j</p> <p>- Isoprinosine : 40,5 j</p> <p>- Placebo : 56,2 j</p> <p>p <0,05</p>		<p>mineurs et comparables entre les groupes.</p>		<p>épisodes fréquents (≥ 6 récurrences/an).</p> <p>L'isoprinosine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans le traitement suppressif de la récurrence.</p>
Mohseni 2017	<p>- Aciclovir : 400 mg 2x/j</p> <p>Versus probiotique (Lactobacillus brevis)</p> <p>1 capsule vaginale 2 x/j</p> <p>Durée : 6 mois</p>	66 (53)	<p>Guérison clinique de l'épisode :</p> <p>- Aciclovir : 5,2 j</p> <p>- Probiotique : 6,5 j</p> <p>p = 0,06</p> <p>HR = 0,5, IC : 0,3-1,0</p> <p>Temps moyen de la 1ère récurrence (après arrêt du traitement) :</p>	<p>Excrétion virale :</p> <p>HR : 0,54 (0,3-0,9)</p> <p>p = 0,04</p>	<p>Effets indésirables mineurs (nausées, céphalées, diarrhées) dans le groupe aciclovir.</p> <p>Absence d'effets indésirables significatifs dans le groupe probiotique.</p>	Intermédiaire B	<p>Les résultats sont similaires entre l'aciclovir et L.brevis, concernant le traitement préventif de la récurrence.</p> <p>La disponibilité, le faible coût et l'absence d'effet indésirable de L.brevis en font une alternative thérapeutique intéressante dans le traitement et la prévention de la récurrence chez la femme.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir : 43 j - Probiotique : 33 j <p>HR = 2,6 (IC : 1,4 – 4,7)</p> <p>p = 0,001</p> <p>Temps moyen 2e récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir : 121 j - Probiotique : 118 j <p>HR : 0,62 (0,3-1,1)</p> <p>p = 0,1</p>				D'autres études sont nécessaires afin de pouvoir recommander l'utilisation de L.brevis en pratique courante.
J. Ophir 1995	<p>Interferon-béata topique</p> <p>Versus</p> <p>Placebo</p> <p>Posologie : 6 applications/j jusqu'à disparition des lésions</p> <p>Durée : 6 mois</p>	42 (35)	<p>Nombre moyen de récurrence sur 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe interféron : 3,5 - Groupe placebo : 6,9 <p>p= 0,034</p>		<p>Pas d'effet indésirable rapporté.</p> <p>Un patient décrit un épisode de prurit pendant le traitement par interféron.</p>	Intermédiaire B	Cette étude montre que l'interféron-béata en application topique est plus efficace que le placebo, dans la prévention des récurrences herpétiques au niveau génital, sans effet indésirable décrit.
A.Wald 2014	<p>5 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 groupe placebo - 4 groupes de traitement par Pritelivir à différentes 	156 (156)	<p>Guérison clinique : % de jour avec présence de lésion génitale</p>	<p>Excrétion virale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo : 16,6 % - Pritelivir 20 	<ul style="list-style-type: none"> - Un effet indésirable sévère dans le groupe 100 mg dose de charge puis 25 mg/j : pancréatite avec hospitalisation 	Faible A	Cette étude démontre l'efficacité biologique et clinique, dose-dépendante, du pritelivir, chez des patients avec antécédent d'herpès

posologies vs placebo :

* 20 mg dose de charge puis 5 mg/j

* 100 mg dose de charge puis 25 mg/j

* 300 mg dose de charge puis 75 mg/j

* 400 mg le week-end

Durée: 28 jours

- Placebo : 9%

- Pritelivir 20 mg dose de charge puis 5 mg : 12,5 %

RR (vs placebo) = 1,39, p = 0,46

- Pritelivir 100 mg dose de charge 25 mg : 3,5%

RR = 0,41, p = 0,07

- Pritelivir 300 mg dose de charge 75 mg : 1,2 %

RR = 0,13, p = 0,02

- Pritelivir 400 mg : 1,2 %

RR = 0,13, p = 0,004

mg dose de charge puis 5 mg : 18,2 %

RR (vs placebo) = 1,1

IC 95%: 0,65-1,87, p = 0,7

- Pritelivir 100 mg dose de charge puis 25 mg : 9,3 %

RR = 0,57

IC 95% : 0.31 - 1.0, p = 0,06

- Pritelivir 300 mg dose de charge puis 75 mg/j : 2,1 %

RR = 0,13

IC 95% : 0,04-0,38

p < 0,001

- Pritelivir 400 mg pendant 2 j : 5,3 %

RR = 0,32

IC 95% : 0,17-

(consommation d'alcool suspectée).

- Nausées plus fréquentes dans le groupe 400 mg et le groupe 20mg dose de charge puis 5 mg.

- 3 patients ont arrêté le traitement, en cours d'étude, pour effets indésirables modérés.

génital.

La fréquence de l'excrétion virale HSV-2 est significativement réduite avec une posologie quotidienne de 75 mg ou une prise le week-end de 400 mg, sur une durée de 28 jours.

La fréquence des lésions génitales est significativement réduite avec une posologie quotidienne de 75 mg ou une prise le week-end de 400 mg, sur une durée de 28 jours.

D'autres études sont nécessaires pour recommander son utilisation en pratique courante.

				0,59 p < 0,001			
T.L.Kuhls 1986	<p>- Interféron alpha 2, sous cutané, forte dose (3 x 10⁶)</p> <p>- Interféron alpha, sous cutané, faible dose (1 x 10⁶)</p> <p>- placebo</p> <p>3 injections/semaine Pendant 4 mois</p> <p>à noter : pré médication 1h avant l'injection : 1 g d'acétaminophène</p>	76 (68)	<p>Nombre moyen de récurrence en cours de traitement</p> <p>- Interféron alpha-2 forte dose : 2</p> <p>- Interféron alpha-2 faible dose : 3</p> <p>- Placebo : 3</p> <p>p<0,05 (par rapport au placebo pour le groupe interféron forte dose)</p> <p>Nombre moyen de récurrence pendant les 6 mois de suivi</p> <p>- Interféron alpha-2 forte dose : 7</p> <p>- Interféron alpha-2 faible dose : 6</p> <p>- Placebo : 7</p> <p>p>0,05</p>	<p>Excrétion virale pendant la 1^e récurrence</p> <p>- interféron alpha-2 forte dose : 2 j</p> <p>- interféron alpha-2 faible dose : 2 j</p> <p>-placebo : 4 j</p> <p>P<0,05 (par rapport au placebo pour le groupe interféron forte dose)</p>	<p>Effets indésirables plus fréquents dans le groupe interféron comparé au placebo.</p> <p>91% des patients après la 1^e injection d'interféron forte dose (syndrome grippal résolutif dans les 24H)</p> <p>Effets indésirables biologiques (leucopénie, lymphopénie modérée) avec l'interféron</p> <p>Tolérance moyenne.</p> <p>Effets indésirables moins fréquent après la 1^e injection et dans le groupe faible dose.</p>	Intermédiaire B	<p>Cette étude compare l'injection d'interféron-alpha-2 (faible et forte dose) au placebo, dans le traitement préventif de la récurrence chez les patients ayant au moins 8 épisodes de récurrences par an.</p> <p>L'interféron forte dose (106 x 3 UI) permet de diminuer la fréquence des récurrences (2 au lieu de 3 dans le groupe placebo) et l'excrétion virale (2 jours au lieu de 4 dans le groupe placebo)</p> <p>L'interféron faible dose (1 x 106 UI) n'est pas plus efficace que le placebo.</p> <p>Les effets indésirables sont significatifs chez un grand nombre de patients recevant l'interféron forte dose, après la 1^e injec-</p>

							tion (fièvre, myalgie, arthralgie, asthénie). La tolérance s'améliore au cours du traitement mais reste moyenne. De plus une leucopénie est souvent retrouvée chez les patients traités
Pazin 1987	Interféron Versus Placebo Dose totale reçue : 6 x 105 U/kg Voie intramusculaire Durée : 14 jours	69 (64)	Délai avant la 1ère récurrence : - Interféron : 90 j - Placebo : 60 j Pas de différence significative entre le groupe Interféron et placebo.		Effets indésirables biologiques : Neutropénie : compa- ré au placebo, risque significativement supérieur pour le groupe interféron RR 23,91 95% IC 1,48- 385,85 Thrombopénie : com- paré au placebo, risque significative- ment supérieur pour le groupe interféron RR 11,51 95% IC 0,68-196,20 Augmentation modé- rée transaminases (ASAT) pour le groupe interféron	Intermédiaire B	L'interféron n'est pas plus efficace que le placebo pour prévenir les récur- rences herpétiques chez la femme. Les effets indésirables sont plus importants dans le groupe traité par inter- féron avec un retentis- sment biologique (neutropénie, thrombo- pénie et cytolysse transi- toire). Le rapport bénéfice- risque du traitement par interféron est défavorable et ne permet pas de recommander ce traite- ment.

Tableau 2 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Tolérance	Biais	Conclusion
T-L. Liu 2022	Herbes médicinales chinoises comprenant : - particules antivirales - tablettes de Baozhi - décoction de Fuzheng Baidu - liquide de Huangbai - tablette de Shenqi - granules de Qingre Yiqi - gélules de Zhibai Dihuang - granules Qi Huang - graines de Yupingfeng - décoction de Zhibai Dihuang - poudre de Simiao - décoction de Fuzheng Jiedu - gélules de Liuwei Dihuang - décoction de Sijunzi modifiée - décoction de Longdan Xiegan - Polygonum Cuspidatum poudre - décoction de Guben Dehumi-	10 ECR Sujets : 865	Efficacité à court terme sur le nombre de récurrence : - Pas de différence significative entre les HMC vs antiviral + HMC RR 1,13 (IC 95% 0,98-1,07) I2 = 92% - Pour le groupe famciclovir + HMC vs HMC : pas de différence significative RR 1,03 (IC 95% 0,98-1,18) p = 0,24 I2 = 47% - Pour le groupe aciclovir + HMC vs HMC : RS RR 1,24 (IC 95% 1,12-	- Pour 5 RCT analysées (N = 377) : pas de différence significative entre les deux groupes (HMC + antiviral vs antiviral seul) RR = 1,01 (IC 95% 0,51-2,00) p = 0,098	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique élevée	Cette méta analyse suggère que l'association entre le groupe HMC + antiviral a une meilleure efficacité que les antiviraux seuls pour les récurrences herpétiques génitales. Il existe une efficacité à court et long terme, sauf pour le groupe famciclovir + HMC vs HMC seules. A noter l'absence de différence significative entre les groupes concernant les effets secondaires. Néanmoins, cette méta-analyse se base sur des ECR

<p>dification</p> <p>Versus</p> <p>Antiviraux comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir (200 mg 5x/j ou ou 300 mg 2x/j ou 400mg 3x/j) - Famciclovir (125 mg 2x/j ou 250 mg 2x/j ou 250mg 3x/j ou 300 mg 2x/j) - Valaciclovir (300 mg 2x/j ou 300mg 1x/j ou 500 mg 2x/j ou 500mg 1x/j) <p>Durée : de 28 jours à 6 mois</p>		<p>1,38)</p> <p>p < 0,0001</p> <p>I2 = 6%</p> <p>- Pour le groupe valaciclovir + HMC vs HMC : RS</p> <p>RR 1,17 (IC 95% 1,06-1,29)</p> <p>p = 0,002</p> <p>I2 = 9%</p>	<p>de faible qualité méthodologique.</p>
	<p>4 ECR</p> <p>Sujets : 251</p>	<p>Durée moyenne de régression clinique des symptômes :</p> <p>- Pas de différence significative dans le groupe HMC + antiviral vs antiviral seul : différence de 0,14 jours (IC 95% -0,38 à 0,10)</p> <p>p = 0,25</p> <p>I2 = 0%</p>	
	<p>3 ECR</p> <p>Sujets : 260</p>	<p>Taux de récurrence à 3 mois après l'arrêt du traitement :</p> <p>- Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral</p>	

	<p>seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>RR = 0,26 (IC 95% 0,13-0,53)</p> <p>p = 0,0002</p>
<p>6 ECR Sujets : 552</p>	<p>Taux de récurrence à 6 mois après l'arrêt du traitement :</p> <p>- Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>RR = 0,42 (IC 95% 0,32- 0,57)</p> <p>p < 0,00001</p>
<p>3 ECR Sujets : 211</p>	<p>Taux de récurrence à 1 an après l'arrêt du traitement :</p> <p>- Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>RR = 0,52 (IC 95%</p>

	0,40- 0,67) p < 0,00001
7 ECR Sujets : 457	<p>Nombre de récurrence par an après l'arrêt du traitement :</p> <p>- Pour le groupe HCM + antiviral vs antiviral seul : différence significative avec moins de récurrence pour le groupe HCM + antiviral</p> <p>Différence moyenne de 2,11</p> <p>IC 95% -2,73 à -1,49</p> <p>p < 0,00001</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (B. Vonau 2000, grade B) a étudié l'extrait de plante *Echinacea purpurea*, comme traitement de la récurrence. Les résultats ne sont pas significatifs et une seule étude a été retrouvée.
- Un ECR (Kinghorn 1992, grade B) compare l'aciclovir à l'isoprinosine per os dans le traitement suppressif de la récurrence. Les résultats ne sont pas significatifs et une seule étude a été retrouvée.
- Un ECR (Mohseni, 2017, grade B) étudie l'utilisation d'un probiotique, *Lactobacillus brevis* par voie vaginale, dans le traitement et la prévention des récurrences chez la femme. Les résultats sont similaires à ceux obtenus avec l'aciclovir per os, sans pouvoir conclure à l'équivalence.
- Un ECR (J. Ophir 1995, Grade B) étudie l'interféron-béta topique, comparativement au placebo. Les résultats dans la prévention de la récurrence sont significatifs.
- Un ECR (A. Wald 2014, grade A) étudie le pritélivir, inhibiteur de l'hélicase primase. Ce traitement fait partie des nouvelles thérapeutiques en cours d'étude, notamment chez les patients immunodéprimés développant de nombreuses résistances aux antiviraux classiquement prescrits (aciclovir, valaciclovir, famciclovir). Les résultats sont encourageants et démontrent une efficacité clinique et biologique dose-dépendante.

Cependant, des effets indésirables sévères ont été décrits après la publication de cet ECR, retardant le processus de mise sur le marché du pritélivir. D'autres études sur la tolérance et la sécurité de cette thérapeutique sont nécessaires avant de le recommander en pratique courante.

- Un ECR (Kuhl 1986, grade B) étudie l'interféron alpha-2, en injection sous cutanée dans le traitement préventif de la récurrence. L'efficacité clinique n'a été démontrée que pour des fortes doses (106 x3 UI), comparativement au placebo. Cependant, le traitement diminue le nombre de récurrences d'un facteur 1 (2 récurrences avec interféron au cours du traitement et 3 récurrences avec placebo), le bénéfice clinique est mineur. La tolérance de ce traitement est moyenne avec de nombreux effets indésirables cliniques et biologiques.
- Un ECR (Pazin 1987, grade B) étudie l'interféron par voie intramusculaire, dans le traitement suppressif de la récurrence. Ce traitement ne permet pas de prévenir l'apparition de récurrences chez la femme immunocompétente. Les effets indésirables sont également nombreux. Le rapport bénéfice-risque est défavorable et ne permet pas de recommander l'interféron.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse a étudié les HMC associés aux antiviraux dans le traitement des récurrences herpétiques génitales. Les HMC associés aux antiviraux semblent efficaces dans cette indication pour les récurrences à court et long terme.

Néanmoins, compte tenu du faible niveau de preuves et des données scientifiques insuffisantes, les différentes herbes chinoises étudiées ne sont pas à recommander chez l'immunocompétent comme traitement curatif ou préventif des épisodes de récurrence et nécessitent d'autres études.

AE	En l'état actuel des connaissances, l'extrait de plante d'Echinacea purpurea, n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
----	--

51	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, l'isoprinosine (500 mg x2/j) n'est pas recommandée dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

52	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, le probiotique, L.brevis, par voie vaginale n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez la femme immunocompétente.

53	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, l'interféron bêta topique n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

54	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, le pritélivir, n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

55	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, l'interféron alpha-2 en injection sous cutanée, n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte.

56	Avis du groupe de travail
----	---------------------------

AE	En l'état actuel des connaissances, l'interféron par voie intramusculaire, n'est pas recommandé dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.
----	---

57	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, les herbes médicinales chinoises ne sont pas recommandées dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunocompétent.

2.5. Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé ?

2.5.1. Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine ?

2.5.1.1. Aciclovir

Cinq ECR et cinq guidelines ont étudié l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
M.A. Conant 2002	Aciclovir 400 mg 2x/j Versus Valaciclovir 500 mg x2/j Versus Valaciclovir 1 g x1/j	1062 (1062) Patient VIH avec CD4 > 100/mm3	Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence : - Valaciclovir 500 mg 2x/j vs aciclovir HR = 0,73 IC = 0,5-1,06 p=0,1 - Valaciclovir 1g x1/j vs aciclovir HR = 1,3		Pas de différence entre les 2 groupes. Effet indésirable mineur et peu fréquent	Faible A	Cette étude compare deux schémas posologiques du valaciclovir, entre eux et à l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence. Le valaciclovir 500 mg x2/j ou 1 g x1/j présente une efficacité et une tolérance comparable à celle de l'aciclovir 400 mg x2/j, dans le traitement suppressif de la récurrence.

	Durée : 12 mois		<p>IC = 0,94-1,82 p=0,1</p> <p>- Valaciclovir 1g/j vs 500mg x2/j</p> <p>HR = 1,8 IC = 1,26-2,57 p=0,001</p>			<p>Les résultats tendent à démontrer l'équivalence de l'aciclovir et du valaciclovir.</p> <p>Les résultats sont également, en faveur d'une supériorité du valaciclovir 500 mg x2/j au valaciclovir 1g x1/j dans la suppression de la récurrence herpétique.</p>
T. Warren 2004	<p>Aciclovir 400 mg 2x/j</p> <p>Versus</p> <p>Valaciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Vs</p> <p>Valaciclovir 1 g x1/j</p> <p>Durée : 12 mois</p>	<p>1062 (1062)</p> <p>Patient VIH avec CD4 > 100/mm3</p>	<p>Fréquence (%) patient sans récurrence à 12 mois :</p> <p>- Valaciclovir 500 mg x2/j : 82%</p> <p>- Valaciclovir 1g x1/j : 71%</p> <p>- Aciclovir 400 mg x2/j : 78 %</p> <p>(Kaplan Meier)</p> <p>Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence :</p> <p>- Valaciclovir</p>			<p>Cette étude compare deux schémas posologiques du valaciclovir, entre eux et à l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence.</p> <p>Le valaciclovir 500 mg x2/j ou 1 g x1/j présente une efficacité et une tolérance comparable à celle de l'aciclovir 400 mg x2/j, dans le traitement suppressif de la récurrence.</p>

			<p>500 mg x2/j vs aciclovir : HR = 0,73 IC = 0,5-1,06 p=0,1</p> <p>- Valaciclovir 1 g 1x/j vs aciclovir : HR = 1,3 IC = 0,94-1,82 p=0,1</p> <p>- Valaciclovir 1g 1x/j vs 500 mg x2/j : HR = 1,8 IC = 1,26-2,57 p=0,001</p>				<p>Les résultats tendent à démontrer l'équivalence de l'aciclovir et du valaciclovir.</p> <p>Les résultats sont également, en faveur d'une supériorité du valaciclovir 500 mg x2/j au valaciclovir 1 gx1/j dans la suppression de la récurrence herpétique.</p>
Delany 2009	<p>Aciclovir 400 mg x2/j</p> <p>Versus placebo</p> <p>Durée : 3 mois</p>	300	<p>Proportion de femme avec au moins un épisode d'ulcère génital</p> <p>- Groupe aciclovir : 11/146 (8%)</p>	<p>Proportion de femme avec herpès génital HSV-2 détectable à 3 mois</p> <p>- Groupe aciclovir : 10/133</p>	Non décrite	Faible A	<p>Cette étude a été réalisée chez des femmes seropositives pour le virus du VIH et de l'HSV-2 et qui reçoivent un traitement anti rétroviral.</p> <p>L'aciclovir 400 mg</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Groupe placebo : 25/142 (18%) <p>RR = 0,43 IC 95% = 0,22-0,84 p = 0,01</p>	<ul style="list-style-type: none"> (8%) - Groupe placebo : 28/137 (20%) <p>RR = 0.37 IC 95% = 0,19-0,73 p = 0,002</p>			x2/j pendant 3 mois diminue significativement les récurrences d'herpès génital et l'excrétion virale HSV-2.
Cowan 2008	<p>Aciclovir 400 mg x2/j versus placebo</p> <p>Durée : 3 mois</p>	<p>214 (125)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir (n = 69) - Groupe placebo (n=56) 	<p>Guérison clinique :</p> <p>Cette étude rapporte qu'aucune femme (dans les deux groupes) n'a présenté un épisode de récurrence herpétique au cours des 3 mois de suivi.</p>	<p>Excrétion virale HSV-2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Aciclovir : 4/646 (10%) - Groupe placebo : 123/531 (23%) <p>OR = 0,24 IC 95% = 0,12-0,50 p <0,001</p>	Non décrite	Intermédiaire B	<p>Cette étude concerne des femmes séropositives pour le virus du VIH et de l'HSV-2.</p> <p>L'aciclovir réduit significativement l'excrétion virale HSV-2 comparative-ment au placebo.</p> <p>Aucun épisode de récurrence clinique n'a été observé au cours des 3 mois, dans les deux groupes.</p>
Tobian	Aciclovir	440 (96)	Prévalence	Fréquence de	Non décrite	Intermédiaire	Cette étude concerne

2013	400 mg x2/j		d'ulcères géni- taux symptoma- tiques à 24 mois	l'excrétion virale		
	Versus	- Groupe aciclovir (n = 43)		OR = 0,13 IC 95% = 0,04- 0,41		
	Placebo	- Groupe placebo (n = 53)	RR =0,42 IC 95% = 0,23- 0,74	Pas de "p"	B	des femmes séropo- sitives pour le virus du VIH et de l'HSV-2. Elle montre une diminution signifi- cative de l'excré- tion virale d'HSV-2 et du nombre de récur- rences chez les patientes VIH traitées par aciclovir.
	Durée du traitement : 3 mois		Pas de "p"			
	Suivi 24 mois après le début du traitement					

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	400 mg x2/j Durée non préci- sée	Pas d'effet indési- rable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les trois traitements (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) sont efficaces dans la suppression de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. L'aciclovir à la posologie standard de 400 mg x2/j a fait la preuve de son efficacité. Il est recommandé de doubler la dose chez les patients qui continuent de développer des récurrences (Niveau 1B) La thérapie suppressive par aciclovir n'est pas efficace pour réduire le risque de transmission aux partenaires, comparativement au placebo (Niveau 1B).
M.C. Ramos 2021	400 mg x2/j	Pas d'effet indési- rable décrit. Surveillance pé-	RIGHT : R=35,0%	Le traitement suppressif de la récurrence herpétique est l'aciclovir pour une durée d'au moins 6 mois. Celui-ci peut être poursuivi jusqu'à 2 ans.

Brésil		riodique du bilan rénal et hépatique.	AGREE II : 4/7	Les posologies sont identiques à celle de l'adulte immunocompétent.
CDC 2021 Etats-Unis	400-800 mg 2 à 3x/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R77,4% AGREE II : 6/7	<p>Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. Ces deux schémas sont efficaces pour atténuer les symptômes cliniques chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>L'aciclovir est indiqué dans le traitement suppressif. La posologie peut être identique à celle de l'adulte immunocompétent soit 400 mg 2x/j ou majorée jusqu'à 800 mg 3x/j.</p> <p>La thérapie suppressive diminue le risque d'ulcérations génitales chez les patients VIH et peut-être poursuivie 6 mois après l'initiation d'un traitement anti rétroviral. Cette thérapie ne diminue pas le risque de transmission du VIH et le l'herpès au partenaire et ne ralentit pas la progression du VIH.</p>
Johnston 2022 Etats-Unis	400 mg x2/j		RIGHT : R=71,2% AGREE II : 3/7	<p>Plusieurs études ont exploré le lien entre l'initiation du traitement anti rétroviral (ART) et le syndrome d'ulcération génitale (GUD : genital ulcer disease).</p> <p>Un ECR a comparé l'aciclovir 400 mg 2x/j contre placebo, chez des femmes avec un taux de CD4+ < 250/mm³ et montre une réduction significative du risque d'ulcération génitale sous aciclovir (RR = 0,42, IC = 0,23-0,74). Une autre étude montre que l'incidence des ulcérations génitales est diminuée sous aciclovir.</p> <p>D'autres études (ECR) ont montré que l'aciclovir 400 mg x2/j ne permet pas de diminuer le risque de transmission ni du VIH ni de l'HSV-2 chez les couples sérodiscordants.</p> <p>Sur la base de ces données, le traitement suppressif par aciclovir pourrait-être à considérer dans les 6 premiers mois après l'initiation de l'ART, chez les patient séropositif HSV-2,</p>

				<p>surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 200/mm3 afin de diminuer le risque d'ulcération génitale.</p> <p>Sur la base de ces données, la thérapie suppressive n'est pas indiquée pour prévenir la transmission du VIH ou de l'HSV aux partenaires.</p>
OMS 2021	400 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	<p>RIGHT : R=97,6%</p> <p>AGREE II : 6,5/7</p>	<p>Le traitement suppressif de la récurrence est le même que chez l'adulte immunocompétent.</p> <p>Pas d'adaptation posologique requise pour l'aciclovir.</p>
R. Patel 2014 Royaume-Uni	400 mg 2 à 3 x/j		<p>RIGHT : R=53,1%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>Les épisodes de réactivation cliniques ou subcliniques sont plus fréquents chez le patient vivant avec le VIH, comparé à l'adulte immunocompétent.</p> <p>Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales (surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm3).</p> <p>L'efficacité de la thérapie suppressive chez le patient vivant avec le VIH semble inférieure, comparativement à l'adulte immunocompétent.</p> <p>L'aciclovir est indiqué à la même posologie que chez l'adulte immunocompétent, mais les doses peuvent être doublées si les récurrences persistent.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (M.A. Conant 2002, et T. Warren 2004, de grade A) comparent l'aciclovir au valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence.

Le valaciclovir présente une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'aciclovir.

- Trois ECR (Delany 2009, Cowan 2008 et Tobian 2013 de grade B) ont étudié l'aciclovir 400 mg x2/j sur une durée de 3 mois chez des femmes séropositives pour le virus du VIH et de l'HSV-2. L'aciclovir diminue significativement l'excrétion virale HSV-2 et le nombre de récurrences.

Les ECR nous permettent de recommander l'aciclovir 400 mg x2/j chez le patient immunodéprimé par le VIH. Ce traitement permet de diminuer l'excrétion virale et la fréquence des épisodes.

* Guidelines

L'aciclovir à la posologie de 400 mg x2/j est indiqué dans le traitement suppressif de la récurrence, chez le patient vivant avec le VIH. Certains auteurs proposent de majorer la dose à 3 fois par jour.

Le schéma posologique est identique à celui de l'adulte immunocompétent. Cependant si l'immunosuppression est profonde (pas de seuil CD4 donné) ou que les récurrences persistent, il est possible de majorer les doses jusqu'à 800mg x 3/j.

La thérapie suppressive ne permet pas de diminuer le risque de transmission du virus du VIH ou de l'HSV-2 chez les couples sérodiscordants.

Certaines données scientifiques tendent à montrer un intérêt de l'aciclovir lors de l'initiation du traitement anti rétroviral afin de diminuer le risque d'ulcération génitale à l'initiation de l'antirétroviral.

58	Avis du groupe de travail
A	Le groupe de travail propose l'aciclovir 400 mg 2x/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH, avec une réévaluation clinique annuelle.
AE	La poursuite du traitement après un an est à réévaluer avec le patient en fonction de sa demande, de son amélioration sous traitement, de sa qualité de vie depuis l'initiation de la thérapie suppressive. Une fenêtre thérapeutique peut être proposée si le patient est amélioré. En cas d'échec, le groupe de travail propose de majorer la dose à 400mg x3/j.

Avis des experts lors de la relecture des recommandations :

Un expert rappelle les risques de moins bonne observance lorsque les prises doivent être répétées, notamment pour l'aciclovir. Ainsi, le risque d'induction de résistance est majoré.

2.5.1.2. Valaciclovir

Six ECR et cinq guidelines ont étudié le valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets initial (final) N	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
M.A. Conant 2002	Aciclovir 400 mg 2x/j Versus Valaciclovir 500 mg x2/j Versus Valaciclovir 1000 mg x1/j Durée : 12 mois	1062 (1062) Patient VIH avec CD4 > 100/mm3	Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence - Valaciclovir 500 mg x2/j vs aciclovir : HR = 0,73 IC = 0,5-1,06 p=0,1 - Valaciclovir 1 g 1x/j vs aciclovir : HR = 1,3 IC = 0,94-1,82 p=0,1 - Valaciclovir 1g/j vs		Pas de différence entre les 2 groupes. Effet indésirable mineur et peu fréquent.	Faible A	Cette étude compare deux schémas posologiques du valaciclovir, entre eux et à l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence. Le valaciclovir 500 mg x2/j ou 1 g x1/j présente une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'aciclovir 400 mg x2/j, dans le traitement suppressif de la récurrence. Les résultats tendent à démontrer l'équivalence de l'aciclovir et du valaciclovir. Les résultats sont, également, en faveur d'une supériorité du valaciclovir 500 mg x2/j au valaciclovir 1000 mg 1x/j dans la suppression de la récurrence

			500mg x2/j : HR = 1,8 IC = 1,26-2,57 p=0,001				herpétique. Le valaciclovir est efficace et bien toléré, chez le patient vivant avec le VIH. C'est un traitement indiqué dans la prévention des récurrences qui permet d'améliorer l'observance et le confort du patient en réduisant la fréquence des prises.
T. Warren 2004	Etude 1 et 2 : Aciclovir 400 mg 2x/j Versus Valaciclovir 500 mg x2/j Versus Valaciclovir 1000 mg x1/j Durée : 12 mois	1062 (1062) Patient VIH avec CD4 > 100/mm3	Fréquence (%) patient sans récurrence à 12 mois : - Valaciclovir 500 mg x2/j : 82% - Valaciclovir 1000 mg x2/j : 71% - Aciclovir : 78 % (Kaplan Meier) Temps jusqu'au 1er épisode de récurrence : - Valaciclovir 500 mg 2x/j vs aciclovir : HR = 0,73 IC = 0,5-1,06 p=0,1		Pas de différence entre les 2 groupes. Effet indésirable mineur et peu fré- quent	Faible	Cette étude compare deux schémas posologiques du valaciclovir entre eux et à l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence. Le valaciclovir 500 mg x2/j ou 1 g x1/j présente une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'aciclovir 400 mg x2/j, dans le traitement suppressif de la récurrence sur 12 mois. Les résultats tendent à démontrer l'équivalence de l'aciclovir et du valaciclovir. Les résultats sont, également, en faveur d'une supériorité du valaciclovir 500 mg x2/j au valaciclovir 1000 mg x1/j dans la suppression de la récurrence

			<p>- Valaciclovir 1000 mg 1x/j vs aciclovir : HR = 1,3 IC = 0,94-1,82 p=0,1</p> <p>- Valaciclovir 1000 mg 1x/j vs 500mg x2/j : HR = 1,8 IC = 1,26-2,57 p=0,001</p>			<p>herpétique.</p> <p>Le valaciclovir est efficace et bien toléré, chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>C'est un traitement indiqué dans la prévention des récurrences qui permet d'améliorer l'observance et le confort du patient en réduisant la fréquence des prises.</p>	
	<p>Etude 3 : Valaciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Versus</p> <p>Placebo</p> <p>Durée : 6 mois</p>	293 (293)	<p>Absence de récurrence à 6 mois (%)</p> <p>- Valaciclovir : 65 % - Placebo : 26 %</p> <p>RR = 2,5 IC = 1,8-3,50 p<0,001</p>		<p>Pas d'effet indésirable grave.</p> <p>Bonne tolérance au long cours.</p> <p>Effets indésirables les plus fréquents : céphalées, nausées, diarrhées</p>	<p>Le valaciclovir est efficace et bien toléré chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>Il permet de diminuer la fréquence des récurrences chez les patients avec épisodes fréquents d'herpès génital (au moins 4 sur les 12 derniers mois).</p>	
E. Dejesus 2003	Valaciclovir 500 mg x2/j	293 (288)	Absence de récurrence à 6 mois (%) :		Effets indésirables	Faible A	Cette étude démontre l'efficacité du valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez

	<p>Versus</p> <p>Placebo</p> <p>Durée : 6 mois</p>		<p>- Valaciclovir : 65 %</p> <p>- Placebo : 26 %</p> <p>RR = 2,47</p> <p>IC = 1,75-3,50</p> <p>p<0,001</p>		<p>compara- rables entre les deux groupes.</p> <p>Mineurs, le plus fréquent étant les céphalées (13% valaci- clovir vs 8% place- bo).</p> <p>Effet indésirable sévère : 3% dans chaque groupe (appendi- cite, pan- créatite).</p>		<p>le patient vivant avec le VIH, comparativement au placebo.</p> <p>Le valaciclovir en deux prises par jour permet de diminuer la fréquence des récurrences chez le patient immunodéprimé présentant des récurrences fréquentes (≥ 4 sur les 12 derniers mois).</p> <p>La tolérance au long cours est bonne.</p>
Ouedraogo 2006	<p>Valaciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Versus</p>	60	<p>Fréquence des récurrences à 3 mois :</p> <p>- Groupe valaciclovir : 0/30 (0%)</p> <p>- Groupe placebo : 2/30</p>	<p>Excrétion virale HSV2 à 3 mois :</p> <p>- Groupe valaciclovir : 9/30 (30%)</p> <p>- Groupe placebo</p>	<p>Pas d'information sur les effets indésirables</p>	<p>Intermédiaire B</p>	<p>Cette étude concerne des femmes séropositives pour le virus de l'HSV-2 et du VIH et en cours de traitement par antirétroviral.</p> <p>Les résultats ne sont pas signifi-</p>

	placebo		(3%) p=0,99	13/30 (43%) RR = 0,66 IC 95% = 0,33-1,31 p=0,24			catifs. Le valaciclovir n'est pas plus efficace que le placebo pour diminuer l'excrétion virale et le nombre de récurrences à 3 mois.
Nagot 2007	Valaciclovir 500 mg x2/J Versus placebo Durée : 3 mois	140	Fréquence des récurrences à 3 mois : - Groupe valaciclovir : 3/68 (5%) - Groupe placebo : 19/68 (28%) RR = 0,16 IC 95% = 0,05-0,51 p=0,002	Excrétion virale HSV2 à 3 mois - Groupe valaciclovir : 13/68 (19%) - Groupe placebo : 37/68 (54%) RR = 0,35 IC 95% = 0,2-0,6 p<0,001	Pas de différence significative entre les deux groupes pour les effets indésirables : céphalées, asthénie, troubles digestifs	Faible A	Cette étude concerne des femmes séropositives pour le virus de l'HSV-2 et du VIH et qui ne recevaient pas de traitement antirétroviral. Les résultats sont significatifs. Le valaciclovir est plus efficace que le placebo et permet de diminuer la fréquence des récurrences et l'excrétion virale HSV-2 à 3 mois.

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Schéma à préférer : 500 mg x2/j Alternative : 1000 mg x1/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les trois traitements (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) sont efficaces dans la suppression de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH +. Le valaciclovir à la posologie de 500 mg x2/j est plus efficace que 1000 mg x1/j.

	Durée non précisée			Il est recommandé de doubler la dose chez les patients qui continuent de développer des récurrences (Niveau 1B).
CDC 2021 Etats-Unis	500 mg x2/j Durée non précisée	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Le valaciclovir est indiqué dans le traitement suppressif de la récurrence. La posologie est de 500 mg x2/j. La thérapie suppressive diminue le risque d'ulcération génitale chez les patients VIH et peut-être poursuivie 6 mois après l'initiation d'un traitement anti rétroviral. Le traitement suppressif chez les patients coinfectés par le virus du VIH et de l'herpès : - ne diminue pas le risque de transmission du VIH et le l'herpès au partenaire. - ne ralentit pas la progression du VIH.
OMS 2021	500 mg x2/j Durée non précisée	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Le traitement suppressif de la récurrence est recommandé par valaciclovir 500 mg x2/j, au lieu d'une prise par jour recommandé chez l'adulte immunocompétent. La posologie standard est multipliée par deux.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	500 mg x2/j Durée non précisée		RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Les épisodes de réactivation cliniques ou sub cliniques sont plus fréquents chez le patient VIH, comparé à l'adulte immunocompétent. Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales (surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm3). L'efficacité de la thérapie suppressive chez le patient VIH semble inférieure, comparativement à l'adulte immunocompétent. Le valaciclovir est indiqué à la posologie de 500 mg x2/j, soit deux fois la posologie standard.

R.Patel 2017
Europe

500 mg x2/j

Durée non précisée

RIGHT :

R=72,5%

AGREE II : 5/7

La thérapie suppressive comme traitement de la récurrence apparait moins efficace chez le patient VIH que chez l'adulte immunocompétent mais reste bien tolérée.

Le valaciclovir est plus efficace s'il est pris deux fois par jour (500 mg x2/j) que s'il est pris en dose unique (1000 mg/j)

Le valaciclovir 500 mg en une seule prise n'a pas été étudié chez le patient vivant avec le VIH.

Concernant le schéma de prescription : il est recommandé de prescrire le valaciclovir 500 mg x2/j. Si le patient n'est pas suffisamment contrôlé il est possible de doubler la posologie

Le traitement peut être arrêté temporairement notamment chez les patients dont la virémie VIH est contrôlée, avec un taux de CD4+ en augmentation.

Chez ces patients, si les récurrences deviennent moins fréquentes, le traitement épisodique sera plus adapté.

Dans le cas contraire, si les récurrences reviennent ou persistent, le traitement suppressif pourra être repris (Niveau IV, Grade C)

Concernant la tolérance au long cours : de nombreuses études ont montré l'efficacité du valaciclovir dans la suppression des récurrences.

Le valaciclovir 1000 mg x1/j ou 500 mg x2/j présente peu d'effets indésirables (mineurs) et il n'y a pas de toxicité cumulative. Les effets indésirables sont comparables à ceux retrouvés chez l'adulte non VIH. En revanche de forte dose (8000 mg/j) sont associées à un risque de syndrome hémolytique et urémique.

En ce qui concerne la transmission du VIH, des études ont montré que le valaciclovir en thérapie suppressive permettait de diminuer la virémie du VIH, par un mécanisme qui n'est à ce jour pas complètement élucidé. Ce possible impact sur la progression du VIH se retrouve particulièrement chez les patients qui n'ont pas débuté de tri thérapie. Des ECR ont été réalisés mais concernent surtout l'aciclovir.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Deux ECR (M.A. Conant 2002, et T. Warren 2004, de grade A) comparent l'aciclovir au valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence. Le valaciclovir présente une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'aciclovir ; de plus le valaciclovir 500 mg x2/j tend à montrer une supériorité en termes d'efficacité clinique comparativement au valaciclovir 1g x1/j.

- Deux ECR (T. Warren 2004 et Dejesus 2003) montrent l'efficacité du valaciclovir 500 mg x2/j, comparativement au placebo, avec une diminution de la fréquence des récurrences à 6 mois chez le patient vivant avec le VIH qui a présenté au moins 4 épisodes de récurrences au cours des 12 derniers mois.

- Un ECR (Ouedraogo 2006, grade B) compare le valaciclovir 500 mg x2/j à un placebo chez des femmes séropositives pour l'HSV-2 et le VIH. Le valaciclovir n'a pas fait la preuve de son efficacité à trois mois dans la prévention de la récurrence.

- Un ECR (Nagot 2007, grade A) compare le valaciclovir 500 mg x2/j à un placebo chez des femmes séropositives pour l'HSV-2 et le VIH. Le valaciclovir a fait la preuve de son efficacité à trois mois dans la prévention de la récurrence. Il permet de diminuer la fréquence des récurrences et l'excrétion virale.

Les ECR démontrent une efficacité clinique et biologique du valaciclovir 500 mg x2/j chez les patients vivant avec le VIH avec des épisodes fréquents de récurrence herpétique génitale.

* Guidelines

- Cinq guidelines se sont intéressées au traitement suppressif de la récurrence par valaciclovir chez le patient vivant avec le VIH.

- Toutes les guidelines recommandent 500 mg x2/j.

- Deux guidelines décrivent une efficacité supérieure du valaciclovir en deux prises par jour (Sindhuja 2021, R. Patel 2017), comparativement à une prise par jour.

En ce qui concerne l'impact de la thérapie suppressive dans la transmission du VIH, les données sont discordantes (R. Patel 2017 ; CDC 2021).

La durée minimale de traitement n'est pas précisée, mais sur la base des ECR et sur les données connues pour l'immunocompétent, il semble cohérent de prescrire le traitement au moins 6 à 12 mois avec réévaluation clinique régulière.

59	Avis du groupe de travail
A	Le groupe de travail propose le valaciclovir 500 mg x2/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH, avec une réévaluation clinique annuelle.

AE

La poursuite du traitement après 1 an est à réévaluer avec le patient. Une fenêtre thérapeutique peut être proposée.

En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne propose pas le valaciclovir à 500mg x 1/j ni de le majorer à 1000mg x 2/j dans le cadre d'un échec à 500mg x 2/j.

2.5.1.3. Famciclovir

Un ECR et cinq guidelines ont étudié le famciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Aucune méta-analyse n'a été retrouvée.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
T.Schacker 1998	<p>Famciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Versus</p> <p>Placebo</p> <p>Durée : 4 mois (cross over à 2 mois avec 7 jours de wash out)</p>	<p>48 (48)</p> <p>F : 3</p> <p>H : 45</p>	<p>Nombre de jours avec lésions à 2 mois</p> <p>(n jour avec lésion/ n jour de prise %)</p> <p>- Famciclovir : 44/1110 (4%)</p> <p>- Placebo : 114/1065 (11%)</p> <p>Pas de « p »</p> <p>Différence moyenne à 4 mois (% de jour sans</p>	<p>Excrétion virale HSV 2</p> <p>RR = 0,15</p> <p>IC = 0,05-0,45</p> <p>p<0,001</p>	<p>Pas d'effet indésirable grave.</p> <p>Bonne tolérance.</p>	<p>Intermédiaire</p> <p>B</p>	<p>Le famciclovir, comparativement au placebo, est efficace cliniquement et biologiquement.</p> <p>Il diminue la fréquence des épisodes de récurrences.</p> <p>Il diminue également l'excrétion virale symptomatique et asymptomatique.</p>

symptômes) :
13,8 %
p<0,001

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	500 mg x2/j Durée non précisée	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les trois traitements (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) sont efficaces dans la suppression de la récurrence chez le patient VIH. Le famciclovir peut être essayé et est indiqué, seulement si la suppression n'est pas obtenue avec les autres anti viraux (Niveau 2A).
CDC 2021 Etats-Unis	500 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Les épisodes de récurrence peuvent être traités par traitement épisodique ou suppressif. Ces deux schémas sont efficaces pour atténuer les symptômes cliniques chez le patient VIH. Le famciclovir est indiqué dans le traitement suppressif de la récurrence. La posologie est de 500 mg x2/j.
OMS 2021	500 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit.	RIGHT : R=97,6% AGREE II : 6,5/7	Le famciclovir est indiqué à la posologie de 500 mg x2/j chez le patient VIH, au lieu de 250 mg x2/j prescrit chez l'adulte immunocompétent. La posologie est doublée dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient VIH.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	500 mg x2/j	Pas d'effet indésirable décrit	RIGHT : R=53,1%	Les épisodes de réactivation cliniques ou sub cliniques sont plus fréquents chez le patient VIH +, comparé à l'adulte im-

			AGREE II : 4,5/7	<p>munocompétent.</p> <p>Les réactivations virales peuvent donner lieu à des lésions multiples anales et génitales surtout si le taux de CD4+ est inférieur à 50/mm³).</p> <p>L'efficacité de la thérapie suppressive chez le patient VIH semble inférieure, comparativement à l'adulte immunocompétent.</p> <p>Le famciclovir est indiqué à la posologie de 500 mg x2/j (Niveau 2A, grade B) en dernière intention si les récurrences persistent sous aciclovir et valaciclovir.</p>
R.Patel 2017 Europe	500 mg x2/J	Pas d'effet indésirable décrit	<p>RIGHT : R=72,5%</p> <p>AGREE II : 5/7</p>	<p>Le traitement suppressif de la récurrence chez le patient VIH est possible par famciclovir à la posologie de 500 mg x2/J (Niveau 2A, Grade B).</p> <p>Cependant ce traitement est à réserver aux patients non contrôlés malgré des posologies doublées d'aciclovir ou de valaciclovir. C'est une alternative de dernière intention.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

Un ECR (Schacker 1998) étudie le famciclovir comparé à un placebo dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH. Cette étude tend à montrer une efficacité sur le plan clinique et biologique du famciclovir 500 mg x2/j, sur une durée de 4 mois, dans la suppression des récurrences chez le patient immunodéprimé.

Cet ECR est à haut risque de biais et nous n'avons pas retrouvé d'étude qui compare le famciclovir à l'aciclovir ou au valaciclovir, pour lesquels nous disposons d'un plus grand nombre d'ECR. Les données scientifiques actuelles sont insuffisantes pour recommander le famciclovir en 1ère intention.

* Guidelines

- Cinq guidelines se sont intéressées au famciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte vivant avec le VIH.

- La posologie recommandée est de 500 mg x2/j soit le double de la posologie prescrite chez l'adulte immunocompétent (250 mg x2/j)

- Ce traitement est une alternative thérapeutique à réserver aux patients dont la suppression n'est pas obtenue avec les autres antiviraux (aciclovir et valaciclovir).

60	Avis du groupe de travail
B	Le groupe de travail recommande le famciclovir 500 mg x2/j.
AE	Le groupe de travail recommande ce traitement en 2 ^{ème} intention dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient vivant avec le VIH en raison : - de son coût avec un impact médico économique défavorable comparativement à l'aciclovir et au valaciclovir - du manque de données scientifiques de haut niveau de preuve.

2.5.2. Quel est le traitement suppressif de la récurrence chez les autres patients immunodéprimés ?

2.5.2.1. Aciclovir

Une guideline a étudié l'aciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	400 mg x2/j Durée : 6 à 12 mois	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée concernée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - Les patients atteints de cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, check-point inhibitors, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - Les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>La prophylaxie par aciclovir suppressif permet de diminuer la fréquence des récurrences chez les patients immunodéprimés qui présentent au moins 4 épisodes de récurrences par an.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir)</p>

est à l'appréciation du clinicien, l'efficacité des différents traitements étant comparable.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze, 2022 s'intéresse au traitement suppressif chez les patients immunodéprimés, avec des épisodes fréquents de récurrence. Au même titre que chez l'adulte immunocompétent, l'aciclovir 400 mg x2/j peut-être prescrit sur une durée prolongée de 6 à 12 mois.

Ces données se basent sur les résultats d'une méta-analyse qui a inclus 26 ECR, cependant la majorité de ces essais ont exclu les patients immunodéprimés.

61	Avis du groupe de travail
AE	Le groupe de travail propose l'aciclovir 400 mg 2x/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient atteint d'un cancer ou d'une autre forme d'immunodépression ; avec une réévaluation clinique annuelle.

Avis des experts lors de la relecture des recommandations :

Un expert rappelle les risques de moins bonne observance lorsque les prises doivent être répétées, notamment pour l'aciclovir. Ainsi, le risque d'induction de résistance est majoré.

2.5.2.2. Valaciclovir

Une guideline a étudié le valaciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé. Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	500 mg x2/j Durée : 6 à 12 mois	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée concernée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - Les patients atteints de cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, check-point inhibitors, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - Les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>La prophylaxie par valaciclovir suppressif permet de diminuer la fréquence des récurrences chez les patients immunodéprimés qui présentent au moins 4 épisodes de récurrences par an.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) est à l'appréciation du clinicien.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze, 2022 s'intéresse au traitement suppressif chez les patients immunodéprimés, avec des épisodes fréquents de récurrence. Le valaciclovir peut être prescrit à la posologie de 500 mg x2/j peut-être prescrit sur une durée prolongée de 6 à 12 mois.

Ces données se basent sur les résultats d'une méta analyse qui a inclus 26 ECR, cependant la majorité de ces essais ont exclu les patients immunodéprimés.

62	Avis du groupe de travail
AE	Le groupe de travail propose le valaciclovir 500 mg x2/j pour 6 à 12 mois dans le traitement suppressif de la récurrence chez les patients atteints d'un cancer ou d'une autre forme d'immunodépression, avec une réévaluation clinique annuelle.

2.5.2.3. Famciclovir

Une guideline a étudié le famciclovir dans le traitement suppressif de la récurrence chez l'adulte immunodéprimé atteints d'un cancer.

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Henze 2022 Allemagne	500 mg x2/j Durée : 6 à 12 mois	Non décrite	RIGHT : R=76,8% AGREE II : 5/7	<p>Population immunodéprimée concernée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémopathie maligne : Leucémie aigüe (myéloïde, lymphoblastique) ; leucémie lymphoïde chronique (LLC), Myélome multiple, lymphome. - Les patients atteints de cancer solide qui reçoivent une immunothérapie (inhibiteur des points de contrôles, check-point inhibitors, tels que les anti PD1 et anti CTLA-4) associée ou non à une chimiothérapie ; - Les carcinomes localisés au niveau de la tête et du cou traités par radio chimiothérapie - Les patients atteints d'un cancer recevant des corticoïdes à forte dose sur une longue durée (>10 mg d'équivalent prednisolone pendant au moins 14 jours). <p>La prophylaxie par famciclovir suppressif permet de diminuer la fréquence des récurrences chez les patients immunodéprimés qui présentent au moins 4 épisodes de récurrences par an.</p> <p>Le choix du traitement (aciclovir, valaciclovir ou famciclovir) est à l'appréciation du clinicien.</p>

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- L.Henze, 2022 s'intéresse au traitement suppressif chez les patients immunodéprimés, avec des épisodes fréquents de récurrence. Le famciclovir peut être prescrit à la posologie de 500 mg x2/j peut-être prescrit sur une durée prolongée de 6 à 12 mois.

Ces données se basent sur les résultats d'une méta analyse qui a inclus 26 ECR, cependant la majorité de ces essais ont exclu les patients immunodéprimés.

63	Avis du groupe de travail
	Le groupe de travail recommande le famciclovir 500 mg x2/j en 2 ^{ème} intention dans le traitement suppressif de la récurrence chez le patient atteint d'un cancer ou d'une autre forme d'immunodépression.
AE	Nous recommandons ce traitement en 2 ^{ème} intention en raison : <ul style="list-style-type: none">- de son coût avec un impact médico économique défavorable comparativement à l'aciclovir et au valaciclovir- du manque de données scientifiques de haut niveau de preuve.

2.6. Quel est le traitement suppressif chez la femme enceinte ?

Le tableau clinique de l'herpès génital pendant la grossesse ne présente pas de particularité. En pratique, le praticien peut être confronté à deux situations :

- Apparition d'une lésion génitale d'allure herpétique sans antécédent connu d'herpès, il s'agit d'une PI.
- Lésions cliniques génitales chez une femme ayant des antécédents connus d'herpès, il s'agit d'une récurrence.

Il est important de noter dans le dossier de la patiente si un épisode clinique d'herpès a eu lieu au cours du 1^{er} ou du 2^e trimestre afin de proposer une prophylaxie au 3^e trimestre de la grossesse.

L'objectif de la prophylaxie est d'éviter la présence de lésion clinique à l'approche du terme et ainsi de diminuer le risque de césarienne pour herpès génital. La prophylaxie est indiquée à partir de 36 SA (32 SA si risque d'accouchement prématuré, grossesse gémellaire).

Deux traitements ont fait la preuve de leur innocuité pour la mère et le fœtus : l'aciclovir et le valaciclovir. (<https://www.lecrat.fr>).

La grossesse entraîne des modifications physiologiques de la fonction rénale et des compartiments liquidiens de l'organisme, avec une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 30 à 50 % au cours de la grossesse. On observe également une modification des volumes liquidiens. L'augmentation de l'eau totale est de l'ordre de 7,5 kg. Cette hypervolémie est perçue comme normale par les récepteurs volémiques (Bruyère 2014, pathologies maternelles et grossesse).

Le volume de distribution, qui représente l'espace de dilution du médicament, est augmenté au cours de la grossesse, ce qui peut conduire à une diminution de la concentration du médicament. Ces

modifications physiologiques justifient qu'au cours de la grossesse, la posologie d'aciclovir en prophylaxie au 3e trimestre soit majorée.

2.6.1. Aciclovir

Cinq ECR, onze guidelines et deux méta-analyses ont étudié l'aciclovir en prophylaxie chez la femme enceinte.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
L.Scott 1995	Aciclovir 400mg x3/j Versus placebo Durée : 36 SA jusqu'à l'accouchement.	46(46)	Nombre de récurrence : n (récurrence) / n (patiente) - aciclovir n = 0/21 (0%) - placebo n = 9/25 (36%) OR = 0,04 IC 95% = 0,002-0,745 p = 0,002		Bonne	Faible A	Cette étude concerne la femme enceinte avec histoire clinique d'herpès précédant la grossesse et celles ayant présenté un épisode pour la grossesse en cours. L'aciclovir en prophylaxie (400mg x3/j) chez la femme enceinte semble efficace dans la prévention de la récurrence herpétique à l'approche du terme. Les résultats sont significatifs.
Brocklehurst 1998	Aciclovir 200 mg x4/j Versus	126 (126)	Césarienne pour HG : OR = 0,44 IC 95 % : 0,09-1,94	Excrétion virale asymptomatique OR = 0,32	Bonne	Faible A	Cette étude concerne les femmes enceintes avec antécédent d'herpès génital (non précisé si herpès en cours de grossesse ou seulement antécédent d'herpès précédant la

	Placebo		Réurrence clinique OR = 0,32 IC 95 % : 0,05-1,56	IC 95 % : 0,05-1,56			grossesse en cours) Résultats non significatifs. L'aciclovir en prophylaxie ne semble pas plus efficace que le placebo dans la prévention de la récurrence herpétique à l'approche du terme.
Watts 2003	Aciclovir 400 mg x3/j Versus Placebo Durée : 36 SA jusqu'à l'accouchement.	170 (162)	Réurrence à l'accouchement : n (lésion) / n (total patient) - aciclovir : 4/84 (5%) - placebo : 11/78 (14%) p = 0,08 Césarienne pour herpès génital : - aciclovir : 3/84 (4%) - placebo : 8/78 (10%) p = 0,17		Bonne	Faible A	Cette étude concerne les femmes enceintes avec antécédent d'herpès antérieur à la grossesse qui ont présenté un épisode lors de la grossesse actuelle ou un épisode dans l'année qui a précédé cette grossesse (prouvé biologiquement). Les résultats sont non significatifs L'aciclovir en prophylaxie ne semble pas plus efficace que le placebo dans la prévention de la récurrence herpétique à l'approche du terme et sur le taux de césarienne pour herpès génital.
S.Braig 2001	3 groupes : N° 1 (≥ 1 épi- sode d'herpès	489 (489)	n césarienne (%) : -Groupe aciclovir : 0/167 soit 0%	Excrétion virale asymptomatique - Groupe aciclovir :	Bonne	Elevé B	La prophylaxie par aciclovir à partir de 36 SA diminue le % de césarienne pour herpès génital et

	<p>pour la grossesse en cours) : Aciclovir 200mg x4/j</p> <p>N° 2 (≥ 1 épisode d'herpès pour la grossesse en cours) : pas de traitement</p> <p>N° 3 (antécédent d'herpès génital, pas d'épisode pour la grossesse en cours) : Pas de prophylaxie</p> <p>Durée : 36 SA jusqu'à l'accouchement.</p>		<p>-Groupe placebo : 12/121 soit 12,4%</p> <p>- Groupe antécédent d'herpès : 2/201, soit 1%</p> <p>p = 0,0003</p>	<p>0%</p> <p>- Groupe placebo : 5%</p> <p>- Groupe antécédent : 0,5% p < 0,05</p>			<p>l'excrétion virale asymptomatique chez les femmes ayant un épisode clinique d'herpès en cours de grossesse.</p> <p>Les résultats sont significatifs.</p> <p>Pour les patientes avec antécédents d'herpès, sans épisode clinique pour la grossesse en cours, la prophylaxie n'apporte pas de bénéfice par rapport au placebo.</p>
L.Scott 2002	<p>Aciclovir 400 mg 3x/j</p> <p>Versus</p> <p>Placebo</p>	231 (231)	<p>Récurrence clinique :</p> <p>- aciclovir : 7/116 soit 6%</p> <p>- placebo : 16/115 soit 14%</p> <p>p = 0,046</p>	<p>Excrétion virale asymptomatique</p> <p>- aciclovir (0%)</p> <p>- placebo (3%)</p> <p>p = 0,102</p>	Bonne	Faible A	<p>Cette étude concerne les femmes enceintes avec diagnostic d'herpès pour la grossesse en cours et celles ayant présenté un épisode antérieur à la grossesse.</p> <p>Les résultats sont significatifs, uniquement pour la diminution des récurrences cliniques à l'approche</p>

Durée : 36 SA jusqu'à l'accouchement.	Césarienne - Aciclovir 8/116 soit 7% - Placebo 14/115 soit 12% p = 0,17	du terme. La prophylaxie ne semble pas diminuer le taux de césariennes pour herpès génital, et l'excrétion virale asymptomatique. Résultats non significatifs.
---------------------------------------	--	---

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021	400 x3/j	Bonne	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Indication de la prophylaxie : - PI ou récurrence en cours de grossesse - Patiente avec ATCD d'herpès génital clinique La prophylaxie à partir de 36 SA permet de réduire le risque de récurrence clinique à l'approche du terme (et donc le risque de césarienne), ainsi que l'excrétion virale asymptomatique. Cependant il n'est pas prouvé une réduction du risque d'herpès néonatal. (Niveau 1A)
CDC 2021 Etats-Unis	400 mg x3/j	Bonne Innocuité pour le fœtus à tous les trimestres de la grossesse	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	L'aciclovir à partir de 36 SA permet de diminuer la fréquence des césariennes en diminuant la fréquence des récurrences herpétiques à terme. Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander un antiviral chez les patientes asymptomatique avec une sérologie positive, et chez les femmes enceintes ayant des antécédents cliniques d'herpès génital.

B.Milpied 2018 France	400 mg x 3/j	Bonne	RIGHT : R=29,5% AGREE II : 2,5/7	<p>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)</p> <p>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).</p> <p>En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être commencé dès 32 SA en raison du risque majoré d'accouchement prématuré (accord professionnel). Il en est de même pour toutes autres situations à risque important d'accouchement prématuré.</p>
M.V.Senat 2018 France	400 x3/j	Bonne	RIGHT : R=51,7% AGREE II : 3,5/7	<p>Chez les femmes qui présentent un 1er épisode d'herpès génital en cours de grossesse, la prophylaxie n'a pas montré de bénéfice dans la prévention de l'herpès néonatal.</p> <p>Mais celle-ci est recommandée, à partir de 36 SA (32 SA si grossesse gémellaire ou risque acc prématuré) pour réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique (grade B).</p>
D.M.Money 2017	400 mg x3 ou	Bonne	RIGHT : R=35,9%	<p>La prophylaxie est indiquée pour les femmes présentant un épisode d'herpès au cours de la grossesse ou ayant un anté-</p>

Canada	200 mg x4/j		AGREE II : 3,5/7	cèdent de récurrence, dès 36 SA. L'objectif étant de diminuer les récurrences à terme, l'excrétion virale asymptomatique et ainsi diminuer le nombre de césarienne (Grade A, Niveau I)
ACOG 2020 Etats-Unis	400 x 3/j	Bonne L'aciclovir est la molécule la mieux connue chez la FE. Innocuité démontrée à tous les trimestres.	RIGHT : R=78,6% AGREE II : 4,5/7	La prophylaxie par aciclovir à partir de 36 SA est indiquée chez les femmes avec épisodes cliniques d'herpes en cours de grossesse. Il est possible de proposer la prophylaxie pour les femmes ayant un antécédent clinique d'herpès génital. (Niveau B) La prophylaxie diminue les récurrences cliniques à l'accouchement, la césarienne pour herpès génital et l'excrétion virale asymptomatique.
SAPPG 2020 Australie	400 mg x3/j	Bonne	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	La prophylaxie est recommandée dès 36 SA pour les patientes ayant fait un épisode d'herpes pour la grossesse en cours (1er et 2e trimestre) Si l'épisode clinique survient au 3e trimestre, il est indiqué de traiter comme une PI puis de prescrire la prophylaxie, en relais, jusqu'au terme.
Nouvelle-Zélande 2017	400 x3/j	Innocuité à tous les trimestres	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	La prophylaxie par aciclovir permet de diminuer le nombre de récurrences cliniques et de réduire le nombre de césariennes. (grade B)
Canada 2021	400 mg x3/j 200 mg x4/j	Bonne	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	La prophylaxie (traitement suppressif) est efficace pour réduire le risque d'épisodes récurrents symptomatiques et d'excrétion virale asymptomatique au moment de l'accouchement et la nécessité de césarienne. Il doit être débuté dès 36 SA et poursuivi jusqu'à l'accouchement pour les femmes ayant des antécédents d'herpès génital et pour celles qui ont eu une récurrence

				d'herpès génital au cours de l'année précédente.
M.C.Ramos 2021 Brésil	400 mg x3/j	Bonne	RIGHT : R=35,0% AGREE II : 4/7	La prophylaxie est indiquée par aciclovir dès 36 SA, si 1er épisode d'herpès génital ou récurrences lors de la grossesse en cours.
R.Patel 2017 Europe	400 mg x3/j	Bonne	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	La prophylaxie est indiquée par aciclovir dès 36 SA jusqu'à l'accouchement si : - PI herpétique pendant la grossesse en cours (quel que soit le trimestre d'acquisition). - si épisode de récurrence symptomatique au 3e trimestre. L'objectif de la prophylaxie est d'éviter la présence de lésions cliniques d'herpès à l'approche du terme et ainsi le risque de césarienne pour herpès génital. (Niveau Ia, Grade A). La conduite à adopter concernant la prophylaxie si épisode de récurrence en début de grossesse n'est pas claire.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets initial (final) N	Efficacité Clinique	Efficacité bio- logique	Tolérance	Biais	Conclusion
Sheffield 2003	200 mg x4/j (2 ECR européens) Ou 400 mg x3/j (3 ECR améri-	ECR : 5 Sujets : 799	Récurrence clinique à l'accouchement : - Groupe aciclovir : 4% - Groupe place-		Non décrite	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique moyenne ROBIS :	L'aciclovir en prophylaxie à partir de la 36 SA diminue significativement le nombre de récurrences cliniques à

<p>cains) Vs placebo</p> <p>A partir de la 36ème SA (la date d'arrêt du traitement n'est pas mentionnée)</p>	<p>bo : 15% OR 0,25 IC 95% 0,15-0,40 p < 0,001</p> <p>Taux de récurrence à l'accouchement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir 800mg/j : OR 0,13 IC 95% 0,06-0,31 - Aciclovir 1200mg/j : OR 0,34 IC 95% 0,19-0,61 <p>Césarienne pour HG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 4 % - Groupe placebo : 14,6 % <p>OR 0,3 IC 95% 0,13-0,67 p = 0,003</p>	<p>Risque de biais incertain</p> <p>PRISMA : Qualité méthodologique faible</p>	<p>l'approche du terme, de césariennes pour HG et le nombre total de césariennes chez les femmes présentant ou ayant eu une PI ou des récurrences herpétiques.</p> <p>Les doses de 800mg/j et de 1200mg/j avaient la même efficacité.</p>
--	---	--	---

			<p>Nombre total de césarienne pour HG :</p> <p>Diminution du nombre de césarienne dans le groupe aciclovir vs placebo</p> <p>OR 0,61</p> <p>IC 95% 0,43-0,86</p> <p>p = 0,005</p>			
Sheffield 2003		4 ECR Sujets : 632		<p>Excrétion virale lors de l'accouchement (par culture virale) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe aciclovir : 0% - Groupe placebo : 5% <p>OR = 0,11</p> <p>IC 95% 0,04-0,31</p> <p>p < 0,001</p> <p>Excrétion virale asymptomatique lors de</p>		<p>L'excrétion herpétique était diminuée lors de l'accouchement dans le groupe aciclovir.</p>

				l'accouchement (par culture virale) : - Groupe aciclovir : 0% - Groupe placebo : 3% OR = 0,09 IC 95% 0,02-0,39 p = 0,001			
Hollier 2008	- Groupe aciclovir 200 mg x4/j (2 RCT) Ou 400 mg x3/j (3 RCT) Vs placebo - Groupe valaciclovir Vs placebo 36 SA jusqu'à l'accouchement	7 ECR Sujets : 1249	Taux de récurrence herpétique à l'accouchement : Diminution de 10,7% du risque de récurrence. RR 0,28 IC 95% 0,18-0,43 I2 = 0% Taux de césarienne pour HG : Diminution de 10,1% du risque de récurrence.	Excrétion virale asymptomatique à l'accouchement : Diminution de 10,1% du risque de récurrence. RR 0,14 IC 95% 0,05-0,39 I2 = 0%	Les effets secondaires rapportés étaient : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, gout amer, éruption cutanée.	AMSTAR 2 : Qualité méthodologique élevée ROBIS : Risque de biais faible PRISMA : Qualité méthodologique moyenne	La prophylaxie antivirale par aciclovir ou valaciclovir diminue le nombre de récurrences lors de l'accouchement, l'excrétion virale asymptomatique et le taux de césariennes pour HG chez les femmes ayant présenté un épisode d'herpès en cours de grossesse ou avant la grossesse.

			RR 0,30 IC 95% 0,2-0,45 I2 = 27,3%				
Hollier 2008	- Groupe aciclovir Vs placebo	5 ECR Sujets : 787	Taux de récurrence herpétique à l'accouchement : RR 0,25 IC 95% 0,15-0,43 I2 = 16% Taux de césarienne pour HG : Diminution de 10,1% du risque de récurrence. RR 0,27 IC 95% 0,16-0,46 I2 = 54%	Excrétion virale asymptomatique à l'accouchement : RR 0,11 IC 95% 0,03-0,45 I2 = 0%			La prophylaxie antivirale par aciclovir diminue le nombre de récurrences lors de l'accouchement, l'excrétion virale asymptomatique et le taux de césariennes pour HG chez les femmes ayant présenté un épisode d'herpès en cours de grossesse ou avant la grossesse.

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (L. Scott 1995, grade A) étudie l'aciclovir 400 mg x3/j comparé au placebo, chez la femme enceinte, en prophylaxie de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Cette étude concerne la femme enceinte ayant présenté un épisode d'herpès antérieur à la grossesse ou au cours de la grossesse actuelle. Les résultats sont significatifs, l'aciclovir permet de diminuer les récurrences herpétiques à l'approche du terme.

- Un ECR (L. Scott 2002, grade A) étudie l'aciclovir 400 mg x3/j comparé au placebo, en prophylaxie de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Les résultats sont significatifs en ce qui concerne la diminution du nombre de récurrences à l'approche du terme. En revanche, il n'y a pas de preuve de l'efficacité de l'aciclovir dans la diminution du nombre de césariennes pour lésion herpétique, ni dans la diminution de l'excrétion virale.

- Un ECR (P. Brocklehurst 1998, grade A) étudie l'aciclovir 200 mg x4/j, comparé au placebo, chez la femme enceinte, en prophylaxie de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Cette étude concerne les femmes avec histoire clinique d'herpès précédant la grossesse et celles ayant présenté un épisode lors de la grossesse actuelle. Les résultats ne sont pas significatifs. L'aciclovir 200 mg x4/j n'est pas plus efficace que le placebo et ne permet pas de diminuer les récurrences à l'approche du terme ou le nombre de césariennes pour herpès génital.

- Un ECR (D.H. Watts 2003, grade A) compare l'aciclovir 400 mg x3/j à un placebo, chez la femme enceinte, en prophylaxie de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Cette étude concerne les femmes enceintes avec antécédent d'herpès ayant fait au moins un épisode dans l'année précédant la grossesse et celles qui ont présenté un épisode clinique au cours de la grossesse actuelle. L'aciclovir n'est pas plus efficace que le placebo pour prévenir les récurrences à terme et le nombre de césariennes pour herpès génital.

- Un ECR (S. Braig, 2000, grade B) compare trois groupes : deux groupes concernent la femme ayant présenté au moins un épisode d'herpès génital pour la grossesse en cours. Dans cette population un groupe reçoit de l'aciclovir 200 mg x4/j et l'autre un placebo. Le troisième groupe concerne des femmes qui ont des antécédents d'herpès mais aucun épisode clinique pour la grossesse en cours, celles-ci ne reçoivent pas de traitement. Les résultats sont significatifs, chez la femme ayant présenté un épisode d'herpès en cours de grossesse, la prophylaxie diminue le nombre de césariennes et l'excrétion virale. Chez la femme avec histoire clinique d'herpès, sans récurrence pour la grossesse en cours, la prophylaxie n'est pas indiquée. Ces patientes avec antécédent d'herpès génital n'ont reçu aucune prophylaxie au cours de l'étude. Les résultats montrent que dans ce groupe le nombre de césariennes pour lésion herpétique n'est pas pour autant augmenté.

Sur la base des données des ECR ci-dessus :

- Deux ECR (L. Scott, 1995 et (L. Scott, 2002) ont démontré que la prophylaxie par aciclovir 400 mg x3/j à partir de 36 SA jusqu'à l'accouchement diminue le nombre de récurrences cliniques d'herpès à l'approche du terme.

- Cependant, deux études (D.H. Watts, 2003 et P. Brocklehurst, 1998) montrent des résultats non significatifs et l'aciclovir ne serait pas plus efficace que le placebo dans la prévention des récurrences.

- Un ECR (S. Braig, 2000) montre que chez la femme avec histoire clinique d'herpès sans récurrence pour la grossesse en cours, la prophylaxie n'est pas indiquée. Ces patientes n'avaient reçu aucune prophylaxie pendant l'étude et le nombre de césariennes pour herpès génital à terme n'était pas augmenté.

* Guidelines

En ce qui concerne les posologies :

- Toutes les guidelines recommandent l'aciclovir 400 mg x3/j de 36 SA jusqu'à l'accouchement. Deux guidelines (Money, 2017 et Canada, 2021) proposent une alternative avec 200 mg x4/j. Ce dernier schéma posologique ne semble pas à retenir car il augmente le nombre de prises par jour et aucune étude ne permet d'affirmer sa supériorité.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement :

- La prophylaxie est efficace pour diminuer le nombre de récurrences à l'approche du terme et donc la césarienne pour herpès génital. Elle permet également de limiter l'excrétion virale.

- Les données scientifiques s'accordent à dire que la prophylaxie ne permet pas de prévenir le risque d'herpès néonatal.

En ce qui concerne l'indication de la prophylaxie :

- Les données sont discordantes entre les guidelines. Certaines guidelines (T. Sindhuja 2021, Money 2017, ACOG 2020, Canada 2021) recommandent la prophylaxie chez les femmes présentant un épisode d'herpès en cours de grossesse, mais également chez celles ayant un antécédent d'herpès, sans récurrence pour la grossesse en cours. D'autres (CDC 2021, Milpied 2017, M.V. Senat 2018, SAPPG 2020, R. Patel 2017, M.C.Ramos 2021) ne recommandent la prophylaxie que chez les femmes présentant un épisode d'herpès en cours de grossesse.

Sur la base de ces données :

- Bien que n'ayant pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'herpès néonatal, il est recommandé de proposer une prophylaxie antivirale par aciclovir à partir de 36 SA afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique.

La posologie à recommander en 1^{ère} intention est 400 mg x3/j.

Les données sur la tolérance et l'innocuité pour la mère et le fœtus sont nombreuses et permettent de prescrire l'aciclovir quel que soit le trimestre de la grossesse. La prophylaxie est indiquée pour les femmes qui présentent un épisode initial ou une récurrence d'herpès pour la grossesse en cours. Concernant les antécédents d'herpès, les données sont discordantes.

* Méta-analyses

- Deux méta-analyses ont étudié les effets de la prophylaxie par aciclovir chez la femme présentant un épisode d'herpès génital en cours de grossesse. Les résultats sont significatifs et concordants : la prophylaxie par aciclovir à partir de 36 SA diminue les lésions de récurrence herpétique, l'excrétion virale asymptomatique et le nombre de césariennes réalisées pour l'indication d'herpès génital.

64	Avis du groupe de travail
A	<p>La prophylaxie par aciclovir 400 mg x3/j est recommandée chez les femmes ayant présenté un épisode de PI ou de récurrence au cours de la grossesse.</p> <p>Le traitement préventif est à débiter à 36 SA jusqu'à l'accouchement.</p> <p>L'objectif de cette prophylaxie est de diminuer le risque de récurrence à terme et ainsi le risque de césarienne pour lésion herpétique génitale.</p>
AE	<p>Le groupe de travail ne se positionne pas sur l'indication de la prophylaxie chez les femmes enceintes ayant eu un antécédent d'herpès précédant la grossesse, sans aucun épisode clinique lors de la grossesse actuelle.</p>

2.6.2. Valaciclovir

Deux ECR, huit guidelines et une méta-analyse ont étudié le valaciclovir dans la prophylaxie anti-herpétique chez la femme enceinte.

Tableau 1 : ECR

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais Grade	Conclusion
J.S. Sheffield 2006	500 mg x2/J Versus Placebo Durée : 36 SA jusqu'à l'accouchement	338 (338)	Lésion clinique à terme : - placebo : 13% - valaciclovir : 4% OR = 0,3 IC 95% = 0,12-0,73 p = 0,009 Réduction des lésions cliniques à l'accouchement de 70 % % césar pour herpès génital : - placebo : 13%		Bonne	Faible A	Cette étude concerne la femme enceinte avec histoire clinique de récurrence herpétique (épisodes antérieurs à la grossesse ou premier épisode au cours de la grossesse actuelle) Les résultats sont significatifs en faveur de l'efficacité clinique du valaciclovir pour diminuer les récurrences à l'accouchement et le nombre de césariennes pour herpès génital.

			<ul style="list-style-type: none"> - valaciclovir : 4% <p>OR = 0,3 IC 95% = 0,12-0,73 p = 0,009</p>				
Andrews 2006	<p>Valaciclovir 500 mg x2/j</p> <p>Versus placebo</p> <p>De 36 SA jusqu'à l'accouchement</p>	112 (112)	<p>Nombre de récurrences à terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe valaciclovir : 3/57 (5,3%) - Groupe placebo : 8/55 (14,6%) <p>RR = 0,4 (0,1-1,3) p= 0,1</p> <p>Césarienne pour herpès génital :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe valaciclovir : 3/57 (5,3%) - groupe placebo : 7/55 (12,7%) 	<p>Excrétion virale dans les 7 jours post accouchement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe valaciclovir : 5/48 (10,4%) - groupe placebo : 6/50 (12%) <p>RR = 0,9 (0,3-2,7) p = 0,8</p>	Pas d'effet indésirable décrit	Faible A	<p>Cette étude concerne la femme enceinte ayant des antécédents cliniques de récurrence herpétique précédant la grossesse actuelle (documenté par sérologie HSV-2 ou culture).</p> <p>Le nombre de récurrences entre 36 SA et l'accouchement est significativement inférieur chez les femmes enceintes traitées par Valaciclovir, comparativement au placebo.</p> <p>Cependant le nombre de récurrences à l'accouchement et le</p>

			RR = 0,4 (0,1 – 1,5) p =0,1 Fréquence des récurrences entre le début du traitement et l'accouchement - Groupe valaciclovir : 6/57 (10,5%) - Groupe placebo : 15/55 (27,3%) RR = 0,4 (0,2-0,9) p= 0,023			nombre de césariennes réalisées pour herpès génital ne sont pas significativement diminués dans le groupe traité par valaciclovir. L'excrétion virale est identique dans la première semaine du post partum ente les deux groupes.
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 2 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	500 mg x2/j	Bonne L'aciclovir est pour l'antiviral	RIGHT : R=23,6%	Indication de la prophylaxie : - PI ou récurrence en cours de grossesse - patiente avec ATCD d'herpès génital clinique

		<p>lequel nous avons le plus de données chez la femme enceinte.</p> <p>Cependant, ces données peuvent être étendues au valaciclovir qui peut être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse.</p>	AGREE II : 3/7	<p>La prophylaxie à partir de 36 SA permet de réduire le risque de récurrence clinique à l'approche du terme (et donc le risque de césarienne), ainsi que l'excrétion virale asymptomatique. Cependant il n'est pas prouvé une réduction du risque d'herpes néonatal. (Niveau 1A)</p>
<p>CDC 2021 Etats-Unis</p>	500 mg x2/J	<p>Les données sur le valaciclovir chez la femme enceinte sont limitées. Mais les données d'innocuité concernant l'aciclovir peuvent être extrapolées au valaciclovir.</p>	<p>RIGHT : R=77,4%</p> <p>AGREE II : 6/7</p>	<p>Le valaciclovir, à partir de 36 SA permet de diminuer la fréquence des césariennes en diminuant la fréquence des récurrences herpétiques à terme.</p> <p>Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander un anti viral chez les patientes asymptomatique avec une sérologie positive, et chez les femmes ayant un antécédent clinique d'herpès génital.</p>
<p>B.Milpied 2018 France</p>	500 mg x2/J		<p>RIGHT : R=29,5%</p> <p>AGREE II : 2,5/7</p>	<p>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)</p> <p>Chez les femmes ayant un antécédent d'herpès génital et pour lesquelles le dernier épisode de récurrence est antérieur</p>

				<p>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).</p> <p>En cas de grossesse gémellaire, le traitement prophylactique pourrait être commencé dès 32 SA en raison du risque majoré d'accouchement prématuré (accord professionnel). Il en est de même pour toutes autres situations à risque important d'accouchement prématuré.</p> <p>Le valaciclovir peut être prescrit au même titre que l'aciclovir.</p>
Money 2017 Canada	500 mg x2/j	Les données de sécurité concernant l'aciclovir peuvent être extrapolées à l'aciclovir.	<p>RIGHT : R=35,9%</p> <p>AGREE II : 3,5/7</p>	<p>La prophylaxie est indiquée pour les femmes présentant un épisode d'herpès au cours de la grossesse ou ayant un antécédent de récurrence, dès 36 SA.</p> <p>L'objectif étant de diminuer les récurrences à terme, l'excrétion virale asymptomatique et ainsi diminuer le nombre de césarienne (Grade A, Niveau I)</p> <p>Le valaciclovir peut être prescrit au même titre que l'aciclovir.</p>
ACOG 2020 Etats-Unis	500 mg x2/j	Les données d'innocuité sur l'aciclovir sont étendues au valaciclovir	<p>RIGHT : R=78,6%</p> <p>AGREE II : 4,5/7</p>	<p>La prophylaxie par valaciclovir à partir de 36 SA est indiquée chez les femmes avec épisodes cliniques d'herpès en cours de grossesse.</p> <p>Il est possible de proposer la prophylaxie pour les femmes ayant un antécédent clinique d'herpès génital. (Niveau B)</p> <p>La prophylaxie diminue les récurrences cliniques à l'accouchement, la césarienne pour herpès génital et l'excrétion virale asymptomatique.</p>

Nouvelle-Zélande 2017	500 mg x2/j	Bonne	RIGHT : R=38,1% AGREE II : 4/7	La prophylaxie par valaciclovir permet de diminuer le nombre de récurrences cliniques et de réduire le nombre de césarienne (grade B).
SAPPG 2020 Australie	500 mgx2/j	Bonne	RIGHT : R=41,2% AGREE II : 3,5/7	La prophylaxie par valaciclovir est recommandée dès 36 SA pour les patientes ayant fait un épisode d'herpès pour la grossesse en cours (1er et 2e trimestre) Si l'épisode clinique survient au 3e trimestre, il est indiqué de traiter comme une PI puis de prescrire la prophylaxie, en relais jusqu'au terme.
Canada 2021	500 mg x2/J	Bonne	RIGHT : R=63,1% AGREE II : 4,5/7	La prophylaxie (traitement suppressif) est efficace pour réduire le risque d'épisodes récurrents symptomatiques et d'excrétion virale asymptomatique au moment de l'accouchement et la nécessité de césarienne. Il doit être débuté dès 36 SA et poursuivi jusqu'à l'accouchement pour les femmes ayant des antécédents d'herpès génital et pour celles qui ont eu une récurrence d'herpès génital au cours de l'année précédente. Les antiviraux recommandés sont l'aciclovir et le valaciclovir.

Tableau 3 : Méta-analyses et analyses poolées

Etudes	Interventions comparées et méthodologie	Sujets N initial (final)	Efficacité Clinique	Efficacité biologique	Tolérance	Biais	Conclusion
Hollier 2008	- Groupe aciclovir 200 mg x4/j (2 RCT)	7 ECR Sujets :	Taux de récurrence herpétique à l'accouchement : Diminution de 10,7% du	Excrétion virale asymptomatique à	Les effets secondaires rapportés	RAMSTAR 2 : Qualité méthodologique	La prophylaxie antivirale par aciclovir ou vala-

<p>Ou 400 mg x3/j (3 RCT)</p> <p>Vs placebo</p> <p>- Groupe valaciclovir</p> <p>Vs placebo</p> <p>36 SA > accouchement</p>	<p>1249</p>	<p>risque de récurrence.</p> <p>RR = 0,28</p> <p>IC 95% = 0,18-0,43</p> <p>I2 = 0%</p> <p>Taux de césarienne :</p> <p>Diminution de 10,1% du risque de récurrence.</p> <p>RR = 0,30</p> <p>IC 95% = 0,2-0,45</p> <p>I2 = 27,3%</p>	<p>l'accouchement :</p> <p>Diminution de 10,1% du risque de récurrence.</p> <p>RR = 0,14</p> <p>IC 95% = 0,05-0,39</p> <p>I2 = 0%</p>	<p>étaient : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, gout amer, éruption cutanée.</p>	<p>élevée</p> <p>ROBIS :</p> <p>Risque de biais faible</p> <p>PRISMA :</p> <p>Qualité méthodologique moyenne</p>	<p>ciclovir diminue le nombre de récurrences lors de l'accouchement, l'excrétion virale asymptomatique et le taux de césariennes pour HG chez les femmes ayant présenté un épisode d'herpès en cours de grossesse ou avant la grossesse.</p>	
<p>Hollier 2008</p>	<p>- Groupe Valaciclovir</p> <p>Vs placebo</p>	<p>2 ECR</p> <p>Sujets : 450</p>	<p>Taux de récurrence herpétique à l'accouchement :</p> <p>RR = 0,34</p> <p>IC 95% = 0,17-0,68</p> <p>I2 = 0%</p> <p>Taux de césarienne :</p> <p>Diminution de 10,1% du risque de récurrence.</p> <p>RR = 0,35</p> <p>IC 95% = 0,17-0,70</p> <p>I2 = 0%</p>	<p>Excrétion virale asymptomatique à l'accouchement :</p> <p>RR = 0,19</p> <p>IC 95% = 0,04-0,85</p>		<p>AMSTAR 2 :</p> <p>Qualité méthodologique élevée</p> <p>ROBIS :</p> <p>Risque de biais faible</p> <p>PRISMA :</p> <p>Qualité méthodologique moyenne</p>	

Synthèse et proposition de recommandations

* ECR

- Un ECR (Jeanne S. Sheffield, 2006, grade A) compare le valaciclovir 500 mg x2/j au placebo, en prophylaxie à partir de 36 SA chez la femme enceinte. Les résultats sont significatifs en faveur du valaciclovir pour la diminution du nombre de récurrences à l'accouchement et donc du nombre de césariennes pour lésion herpétique génitale chez les femmes avec histoire clinique de récurrence (épisode antérieur ou au cours de la grossesse actuelle).

- Un ECR (Andrews, 2006) compare le valaciclovir 500 mg x2/j à un placebo, en prophylaxie à partir de 36 SA chez la femme enceinte avec histoire clinique de récurrence antérieure à la grossesse. Le nombre de récurrences est significativement diminué dans le groupe valaciclovir sur la période d'étude soit entre 36 SA et le terme. Cependant, aucune différence n'a été démontrée sur le nombre de récurrences à terme et le nombre de césariennes pour herpès génital.

En ce sens, la prophylaxie apporte un bénéfice minime, chez les femmes n'ayant pas eu d'épisode d'herpès pour la grossesse en cours.

* Guidelines

En ce qui concerne les posologies :

- Toutes les guidelines recommandent le valaciclovir 500 mg x 2/j de 36 SA jusqu'à l'accouchement.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement :

- La prophylaxie est efficace pour diminuer le nombre de récurrences à l'approche du terme et donc la césarienne pour herpès génital. Elle permet également de limiter l'excrétion virale.

- Les données scientifiques s'accordent pour dire que la prophylaxie ne permet pas de prévenir le risque d'herpès néonatal.

En ce qui concerne l'indication de la prophylaxie, les données sont discordantes.

Certaines guidelines (T. Sindhuja 2021, Money, 2017, ACOG 2020, Canada 2021) recommandent la prophylaxie chez les femmes présentant un épisode d'herpès en cours de grossesse, mais également chez celles ayant un antécédent d'herpès, sans récurrence pour la grossesse en cours. D'autres (CDC 2021, Milpied 2017, SAPPG 2020) ne recommandent la prophylaxie que chez les femmes présentant un épisode d'herpès en cours de grossesse.

Sur la base des données des guidelines :

Il est recommandé de proposer une prophylaxie antivirale par valaciclovir à partir de 36 SA (32 SA si grossesse gémellaire) afin de réduire le risque de césarienne pour lésion herpétique. La valaciclovir n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'herpès néonatal. La posologie à recommander en 1^e intention est 500 mg x2/j.

Les données sur la tolérance et l'innocuité pour la mère et le fœtus sont nombreuses et rassurantes en ce qui concerne l'aciclovir, elles peuvent être étendues au valaciclovir.

La prophylaxie est indiquée pour les femmes qui présentent un épisode initial ou une récurrence d'herpès pour la grossesse en cours. Concernant les antécédents d'herpès, les données sont discordantes et il est difficile d'établir une recommandation précise.

* Méta-analyses

- Une méta-analyse (Hollier 2008) a étudié les effets de la prophylaxie par valaciclovir chez la femme présentant un épisode d'herpès génital en cours de grossesse.

Les résultats sont significatifs : la prophylaxie par valaciclovir à partir de 36 SA diminue les lésions de récurrence herpétique, l'excrétion virale asymptomatique et le nombre de césariennes réalisées pour l'indication d'herpès génital.

65	Avis du groupe de travail
A	<p>La prophylaxie par valaciclovir 500 mg x2/j est recommandée chez les femmes ayant présenté un épisode de PI ou de récurrence au cours de la grossesse.</p> <p>Le traitement préventif est à débiter à 36 SA jusqu'à l'accouchement.</p> <p>L'objectif de cette prophylaxie est de diminuer le risque de récurrence à terme et ainsi le risque de césarienne pour lésion herpétique génitale.</p>
AE	<p>Le groupe de travail ne se positionne pas sur l'indication de la prophylaxie chez les femmes enceintes ayant eu un antécédent d'herpès précédant la grossesse, sans aucun épisode clinique lors de la grossesse actuelle</p>

3. Quel est le traitement de la résistance aux antiviraux chez le patient immunodéprimé ?

Chez les patients immunocompétents, l'apparition de résistance à l'aciclovir est peu fréquente. La prévalence des souches résistantes est estimée autour de 0,3 % (Frobert et al. 2007). L'émergence de résistance représente en revanche un risque majeur chez l'immunodéprimé. Les résistances sont marquées par la sévérité de l'infection avec apparition de nouvelles lésions malgré traitement. La pression antivirale exercée par l'aciclovir sélectionne des mutants résistants.

L'immunosuppression sévère (patients avec un seuil de CD4 <200/mm³, transplantés d'organe, certains cancers) et l'utilisation prolongée d'aciclovir représentent deux facteurs qui favorisent le développement de résistances (Frobert et al. 2007).

Les antiviraux couramment utilisés limitent la prolifération virale. Ils ont une action virostatique et agissent sur des virus en phase de multiplication.

D'un point de vue pharmacologique, il existe trois mécanismes d'action différents au sein des antiviraux qui ont une activité sur les virus du groupe herpès :

1 - L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir inhibent l'ADN polymérase après avoir été tri phosphorylés. La première phosphorylation est assurée par une TK virale et les deux suivantes par des kinases cellulaires.

2 - Le foscarnet bloque la réplication de l'ADN polymérase virale sans phosphorylation préalable.

3 - Le cidofovir inhibe l'ADN polymérase virale après avoir été bi phosphorylé par des kinases cellulaires.

La résistance à l'aciclovir peut-être due à une perte totale de l'activité de la TK, on parle de TK déficient ; ou à une altération de la TK (TK altérée) ; ou à une altération de l'ADN polymérase. Les mutations des TK représentent 95% des cas de résistances (Frobert et al. 2007). On comprend ainsi qu'une résistance à l'aciclovir implique une résistance au valaciclovir et au famciclovir puisque leur mécanisme d'action est identique. Il convient dans ce cas de prescrire le foscarnet ou le cidofovir dont les mécanismes d'action sont indépendants des TK.

Concernant la recherche de ces résistances : elle est indiquée si de nouvelles lésions apparaissent au bout de 3 à 5 jours d'un traitement bien conduit par aciclovir.

En pratique courante, nous disposons de deux approches :

- Soit une approche phénotypique : anti virogramme qui permet de mesurer la concentration de l'antiviral qui inhibe 50% de la multiplication virale (CE50 = concentration efficace à 50%). Cette technique nécessite un isolement en culture de la souche virale à tester.

- Soit une approche génotypique par PCR et séquençage. Le principe est d'identifier par séquençage les mutations dans les gènes viraux qui codent pour les mécanismes d'action des antiviraux (UL23 pour les TK et UL30 pour l'ADN polymérase) (Burrell et al. 2020).

L'avantage du génotypage est tout d'abord de permettre un rendu des résultats plus rapide en moins d'une semaine et ainsi de réaliser rapidement l'adaptation thérapeutique.

De plus, il est possible d'effectuer cette technique directement à partir de prélèvements biologiques, la culture étant parfois non réalisable en fonction du type de prélèvement comme le liquide cébrospinal ou les liquides oculaires (Burrel et al. 2020).

3.1. Quel est le traitement de l'herpès génital chez le patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine et résistant aux antiviraux ?

3.1.1. Traitement intra-veineux

3.1.1.1. Foscarnet

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale résistante à l'aciclovir chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant le foscarnet en IV sont issues de quatre guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	40 mg/kg/8h Jusqu'à résolution complète des lésions.	Non décrite	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Les résistances aux anti viraux couramment utilisés dans le traitement de l'herpès génital (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) sont rares chez l'immunocompétent mais fréquentes chez le patient VIH. La résistance aux traitements doit être recherchée si les lésions ne guérissent pas ou que de nouvelles lésions apparaissent sous traitement. Les patients résistants à l'aciclovir per os, le sont par extension au valaciclovir et dans la majorité des cas également au famciclovir. Si la résistance est partielle, elle peut répondre à de forte dose d'aciclovir par voie IV. Le foscarnet par voie IV est indiqué chez les patients résistants à l'aciclovir. (Niveau 1B). Il doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions herpétiques.

CDC 2021 Etats-Unis	40-80 mg/kg/8h	Néphrotoxicité nécessitant une surveillance biologique répétée.	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Le foscarnet par voie IV est le traitement de 1e intention chez les patients résistants à l'aciclovir. Il doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions herpétiques.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	40-80 mg/kg/8h	Non décrite	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Le foscarnet par voie IV est indiqué chez les patients résistants à l'aciclovir. Il doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions herpétiques (Niveau IB, grade A).
R. Patel 2017 Europe	40 mg/kg/8h	Non décrite	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le foscarnet par voie IV est indiqué chez les patients résistants à l'aciclovir. Les patients résistants à l'aciclovir per os le sont par extension au valaciclovir et dans la majorité des cas également au famciclovir. Si la résistance est partielle, elle peut répondre à de forte dose d'aciclovir par voie IV ou à de forte dose d'antiviraux per os. La présence de résistance doit être suspectée si de nouvelles lésions apparaissent après 3 à 5 jours de traitement adapté et qui persistent malgré des posologies majorées d'anti viraux per os pendant 5 jours (aciclovir 800 mg x5/j ou valaciclovir 1000 mg x2/j ou famciclovir 750 mg 2x/j) Le traitement par foscarnet doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions herpétiques.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Quatre guidelines se sont intéressées au foscarnet dans le traitement de la PI herpétique chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

Toutes ces recommandations s'accordent pour recommander le foscarnet en 1ère intention si les lésions cliniques persistent ou apparaissent au bout de 3 à 5 jours de traitement par antiviral et qu'une résistance aux antiviraux est identifiée.

La posologie indiquée est de 40 à 80 mg/kg/8H, et le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions.

- Une guideline (R. Patel, 2017) propose des posologies majorées d'aciclovir, de valaciclovir et de famciclovir chez les patients qui auraient une résistance partielle. Le groupe de travail ne se positionne pas sur ces posologies qui reposent sur des études de faible niveau de preuve et sur aucun ECR.

- Une guideline (CDC 2021) précise la néphrotoxicité du foscarnet. En effet, ce traitement nécessite une hydratation, et une surveillance de la fonction rénale. La posologie sera à adapter chez les patients insuffisants rénaux.

66	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail se positionne pour recommander le foscarnet IV en 1e intention chez les patients vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.</p> <p>En se basant sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament, nous recommandons :</p> <ul style="list-style-type: none">- en 1e intention : 80 mg/kg/12h soit deux perfusions par jour sur une heure minimum chacune chez les patients avec fonction rénale normale.- en cas de réponse insuffisante : 80 mg/kg/8h soit trois perfusions par jour. <p>La posologie doit être adaptée à la fonction rénale et le traitement associé à une hydratation en raison de sa néphrotoxicité.</p> <p>La durée du traitement est de deux à trois semaines ou jusqu'à la cicatrisation des lésions.</p> <p>Certains experts proposent de majorer les posologies d'aciclovir à 800 mg x5/j chez les patients résistants, avant d'initier un traitement par foscarnet. En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas ce schéma thérapeutique.</p>

Effets indésirables/Sécurité d'emploi du Foscarnet (RCP du médicament)

Prévention de la néphrotoxicité

Hydratation : la toxicité rénale peut être réduite par une hydratation adaptée de 0,5 à 1 litre de soluté physiologique lors de chaque perfusion.

Une atteinte rénale peut survenir durant l'administration du foscarnet, le contrôle de la créatinine tous les deux jours est indiqué.

Ne pas associer à d'autres traitements néphrotoxiques (aminoglycosides, amphotérine B, ciclosporine, aciclovir, méthotrexate, tacrolimus).

3.1.1.2. Cidofovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale résistante à l'aciclovir chez le patient vivant avec le VIH. Les données concernant le cidofovir IV sont issues de quatre guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T.Sindhuja 2021 Asie	5 mg/kg/1-2h Une fois par semaine.	Non décrite.	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Le cidofovir par voie IV est indiqué afin d'obtenir une guérison complète des lésions chez les patients vivant avec le VIH résistants au foscarnet (Niveau 4)
CDC 2021 Etats-Unis	5mg/kg Une fois par semaine.	Néphrotoxicité nécessitant une surveillance biologique répétée	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Le cidofovir par voie IV est une alternative au foscarnet chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	5mg/kg/1h Une fois par semaine. Pendant deux semaines.	Néphrotoxicité. Administration avec du probénécide et une hydratation.	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Le cidofovir par voie IV, est une alternative au foscarnet chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir. Le cidofovir a fait preuve de son efficacité chez les patients vivant avec le VIH résistants au foscarnet IV. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète des lésions cliniques.
R. Patel 2017 Europe	5mg/kg/1h Une fois par semaine. Pendant deux semaines.	Néphrotoxicité. Administration avec du probénécide et une hydratation.	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le cidofovir par voie IV, est une alternative au foscarnet chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir. Le cidofovir a fait preuve de son efficacité chez les patients vivant avec le VIH résistants au foscarnet IV. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète

des lésions cliniques.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Quatre guidelines ont étudié la prise en charge thérapeutique par cidofovir chez le patient vivant avec le VIH résistant aux antis viraux classiques. Les résistances doivent être suspectées si de nouvelles lésions apparaissent au bout de 3 à 5 jours de traitement par anti viraux per os.

- Ce traitement est recommandé en 2ème intention, chez les patients qui ne répondent pas au foscarnet, il est indiqué de prescrire le cidofovir à la posologie de 5 mg/kg en 1h, une fois par semaine. Ce traitement est néphrotoxique et implique une surveillance de la fonction rénale, une hydratation adaptée et une pré médication par un uricosurique (R.Patel 2014 , R.Patel 2017). Ce traitement sera poursuivi jusqu'à guérison complète des lésions.

67	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail se positionne pour recommander le cidofovir en 2ème intention chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir.</p> <p>Sur la base des données de l'ANSM : ce traitement dispose d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour les infections à HSV en situation d'échec, de résistance ou d'intolérance à l'aciclovir, valaciclovir ou foscarnet.</p> <p>En se basant sur la RCP du médicament : la posologie recommandée est de 5 mg/kg en perfusion sur une durée d'une heure, une fois par semaine. La durée de traitement est de deux semaines.</p> <p>La néphrotoxicité du cidofovir nécessite une surveillance de la fonction rénale, une hydratation et l'association à un uricosurique, le probénécide.</p>

Effets indésirables/Sécurité d'emploi du cidofovir (RCP du médicament)

Néphrotoxicité : Une néphrotoxicité dose-dépendante est le principal effet toxique limitant la dose de cidofovir administrée. Il est recommandé d'arrêter l'administration d'agents potentiellement néphrotoxiques au moins 7 jours avant le début du traitement par le cidofovir.

Prévention de la néphrotoxicité : Le traitement doit être accompagné de l'administration de probénécide par voie orale et d'une pré hydratation par injection IV de sérum physiologique lors de chaque perfusion de cidofovir. Deux grammes de probénécide doivent être administrés 3 heures avant la dose de cidofovir et un gramme doit être administré 2 heures et 8 heures après la fin de la perfusion de 1 heure de cidofovir (soit un total de 4 grammes). Afin de réduire le risque de nausées et/ou de vomissements associé à l'administration de probénécide, il est recommandé d'encourager les patients à manger avant chaque prise de probénécide. L'emploi d'un antiémétique pourra être nécessaire.

3.1.2. Traitement topique

3.1.2.1. Foscarnet

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié le foscarnet topique chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir. Les données sont issues de trois guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Foscarnet topique 1% Une application 5 fois par jours	Non décrite	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Un essai clinique non randomisé, en ouvert, a montré que le foscarnet topique 1% pendant 34 jours permettait d'améliorer 65% des lésions chez les patients vivant avec le VIH, résistants à l'aciclovir. Cette étude est une étude conduite en phase I-II (Javaly 1999)
R .Patel 2014 Royaume-Uni	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Le foscarnet topique 1%, a montré un bénéfice clinique sur la durée de guérison des lésions herpétiques, en diminuant les symptômes tel que la douleur et en diminuant l'excrétion virale, chez les patient VIH résistants à l'aciclovir. Ces données se basent sur une seule étude de phase I-II (Javaly 1999)
R. Patel 2017 Europe	Foscarnet topique 1% Nombre d'application par jour non précisé	Non décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le foscarnet topique 1% peut-être proposé au patient VIH présentant des lésions cliniques résistantes à l'aciclovir.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Trois guidelines ont étudié le foscarnet topique dans le traitement de PI chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

- T. Sindhuja 2021 propose le foscarnet 1% ; ils s'appuient sur une étude non – randomisée de phase I-II, conduite en ouvert.
- R. Patel 2014 propose le foscarnet 1%, ; ils s'appuient sur une étude de phase I-II.
- R. Patel 2017 propose le foscarnet 1% sans préciser sur quelles études reposent leur recommandation.

68	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas le foscarnet 1% en topique, chez les patients immunodéprimés résistants à l'aciclovir, en raison de son absence d'AMM en France.</p> <p>Cependant, en dernière ligne thérapeutique dans les formes compliquées, il est possible pour le clinicien d'utiliser le foscarnet 1% même si les données sur son efficacité et sa tolérance sont à ce jour insuffisantes.</p>

3.1.2.2. Cidofovir

Aucun ECR et aucune méta analyse n'ont étudié le cidofovir topique chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir. Les données sont issues de cinq guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Cidofovir topique (0,3% ou 1%) Une application par jour pendant 5 jours	Non décrite	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	L'application locale de cidofovir, pendant cinq jours permet d'améliorer les lésions cliniques chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir. Ces données se basent sur une seule étude randomisée (Lalezari et al. 1997).
CDC 2021	Cidofovir topique 1% 2 à 4 applications par jour. Durée non précisée	Non décrite	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	Le cidofovir topique 1% peut être proposé pour améliorer les lésions cliniques d'herpès au niveau génital chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir. Ces données se basent sur une étude non randomisée. (McElhiney 2006)
R.Patel 2014 Royaume-Uni	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Le cidofovir topique 1%, a montré un bénéfice clinique sur la durée de guérison des lésions herpétiques, en diminuant les symptômes tel que la douleur et en diminuant l'excrétion virale, chez les patients vivant avant le VIH résistant à l'aciclovir. Ces données se basent sur une seule étude randomisée (Lalezari et al. 1997).
Johnston 2022 Etats-Unis	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=71,2% AGREE II : 3/7	Des études de cas suggèrent l'utilisation du cidofovir topique dans le traitement de l'herpès génital chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir.

R.Patel 2017 Europe	Cidofovir topique 1% Nombre d'application non précisé	Non décrit	RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le cidofovir topique 1% peut être proposé pour améliorer les lésions cliniques d'herpès au niveau génital chez les patients VIH résistants à l'aciclovir. Ces données se basent sur une seule étude randomisée (Lalezari et al. 1997)
---------------------------	---	------------	--	--

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Cinq guidelines ont étudié le cidofovir topique dans le traitement de PI chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

- T. Sindhuja 2021 et R.Patel 2014 et 2017 proposent le cidofovir 0,3 ou 1% . Ces données se basent sur une seule étude randomisée (Lalezari et al. 1997). Cette étude ne distingue pas dans l'analyse de ces résultats l'herpès génital et les autres formes d'herpès.

- CDC 2021, propose le cidofovir 1% en se basant sur une publication (McElhiney 2006) qui ne repose sur aucun ECR.

69	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas le cidofovir topique (0,3 ou 1%) chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir en raison de son absence d'AMM en France.</p> <p>Cependant, en dernière ligne thérapeutique dans les formes compliquées, il est possible pour le clinicien d'utiliser le cidofovir 0,3 ou 1%, même si les données sur son efficacité et sa tolérance sont à ce jour insuffisantes.</p>

3.1.2.3. Trifluridine

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié la trifluridine topique chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir. Les données sont issues de trois guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Une application toutes les 8h	Non décrite	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	Le trifluridine topique est une alternative au cidofovir topique chez les patients VIH résistants à l'aciclovir. Il peut être utilisé seul ou en association à l'interféron-alpha. Il doit être poursuivi jusqu'à guérison complète des lésions. Ces données s'appuient sur la guideline Européenne de 2017 (R. Patel). Aucun ECR n'est mentionné dans la guideline.
R. Patel 2014 Royaume-Uni	Non décrit	Non décrite	RIGHT : R=53,1% AGREE II : 4,5/7	Les données scientifiques sont limitées pour recommander l'utilisation de trifluridine topique seul ou en association à l'interféron-alpha. Ces données se basent sur une étude pilote, non randomisée (Kessler, 1996).
R. Patel 2017 Europe	Une application toutes les 8h		RIGHT : R=72,5% AGREE II : 5/7	Le trifluridine topique est une alternative au cidofovir topique chez les patients VIH résistants à l'aciclovir. Il peut être utilisé seul ou en association à l'interféron-alpha. Il doit être poursuivi jusqu'à guérison complète des lésions. Il n'est pas précisé sur quelles études se basent cette recommandation.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Trois guidelines ont étudié la trifluridine topique dans le traitement de PI chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

- T. Sindhuja 2021 propose la trifluridine en alternative au cidofovir, ils s'appuient sur se basent sur aucune étude randomisée mais sur la guideline Européenne (R. Patel 2017), aucun ECR n'a été étudié.
- R. Patel 2014 propose la trifluridine seule ou associée à l'interféron alpha. Ces données reposent sur une étude pilote.
- R. Patel 2017 propose la trifluridine seule ou associée à l'interféron alpha ; aucun ECR n'a été étudié.

70	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas la trifluridine topique, seule ou en association à l'interféron alpha, chez le patient vivant avec le VIH, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- son absence d'AMM en France,- des données scientifiques actuelles insuffisantes avec notamment l'absence d'ECR.

3.1.2.4. Imiquimod

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié l'imiquimod 5% topique chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir. Les données sont issues de quatre guidelines.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
T. Sindhuja 2021 Asie	Imiquimod topique 5%	Non décrite	RIGHT : R=23,6% AGREE II : 3/7	L'imiquimod topique 5% a montré un bénéfice clinique dans un rapport de cas (Lascaux et al. 2012)
CDC 2021 Etats-Unis	Imiquimod 5% Une application toutes les 8h, 3 fois par semaine Jusqu'à la guérison complète des lésions	Non décrite	RIGHT : R=77,4% AGREE II : 6/7	L'imiquimod 5%, en application trois fois par semaine peut être proposé chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir afin de favoriser la guérison des lésions herpétiques génitales. Ces données se basent sur deux études : Tandon et al. 2017, rapport de cas qui a étudié l'imiquimod dans l'herpès hypertrophique au niveau génital. Perkins et al. 2011, série de cas qui a étudié l'imiquimod topique chez les patients résistants à l'aciclovir.
Johnston 2022 Etats-Unis	Imiquimod topique	Non décrit	RIGHT : R=71,2% AGREE II : 3/7	Des études de cas suggèrent l'utilisation de l'imiquimod topique dans le traitement de l'herpès génital chez les patients vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.
R. Patel 2017 Europe	Imiquimod 5% 3 applica- tions/semaine	Non décrit	RIGHT : R=72,5%	Il est possible d'utiliser l'imiquimod, topique chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir. Les données scientifiques sur lesquelles se basent la re-

AGREE II : 5/7

commandation pour recommander l'imiquimod ne sont pas retrouvées.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Quatre guidelines ont étudié l'imiquimod topique dans le traitement de PI chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

- T. Sindhuja 2021 propose l'imiquimod 5%, ces données s'appuient sur un rapport de cas (Lascaux et al. 2012).
- CDC 2021, s'appuie sur deux rapports de cas (Perkins et al. 2011 ; Tandon et al. 2017).
- R. Patel 2017 propose l'imiquimod topique, sans justification. Aucun ECR n'est mentionné.

71	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances chez l'immunocompétent, le groupe de travail propose l'imiquimod 5% 1 ,application x 3 /semaine en topique hors AMM, dans le cadre de la prise en charge de patients immunodéprimés avec une résistance aux précédentes lignes thérapeutiques.</p> <p>Nous rappelons la nécessité d'adapter la posologie au cas par cas selon la tolérance.</p>

3.1.3. Traitement per os

3.1.3.1. Brincidofovir

Une guideline s'est intéressée au brincidofovir dans le traitement de l'herpès génital chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Johnston 2022 Etats-Unis	Brincidofovir	Non décrit	RIGHT : R=71,2% AGREE II : 3/7	Des études de cas suggèrent l'utilisation du brincidofovir dans le traitement de l'herpès génital chez les patients vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir. Les données actuelles ne permettent pas de recommander ce traitement en pratique courante.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Une guideline de 2022, décrit des études de cas concernant le brincidofovir.

Il s'agit d'un nouvel antiviral, analogue nucléotidique, prodrogue du cidofovir, ayant une action sur les virus à ADN bicaténaire. Les données concernant son efficacité concernent essentiellement le cytomégalo virus.

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour le recommander en pratique courante et d'autres études sont nécessaires pour asseoir son efficacité et sa sécurité d'emploi.

72	Avis du groupe de travail
AE	En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas le brincidofovir chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir, en raison ; - de l'absence d'AMM en France. - des données scientifiques insuffisantes concernant son efficacité et sa sécurité d'emploi dans les infections génitales à l'herpès virus.

3.1.3.2. Pritelivir

Une guideline s'est intéressée au pritélivir dans le traitement de l'herpès génital chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Johnston 2022 Etats-Unis	Non décrite	Non décrite	RIGHT : R=71,2% AGREE II : 3/7	Des études sont en cours (phase 3) et évaluent de nouveaux traitements tel que le pritélivir, inhibiteur spécifique de l'hélicase primase virale. L'objectif étant de pouvoir proposer de nouveaux traitements aux patients immunodéprimés résistants à l'aciclovir.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

- Une guideline de 2022, décrit le pritélivilir comme un nouveau traitement pour les infections à l'herpès virus chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir.

Ce traitement présente un mécanisme d'action différent, c'est un inhibiteur des hélicases primases qui a fait preuve de son efficacité dans une étude randomisée de grade A (Wald et al. 2014) dans la récurrence herpétique chez l'immunocompétent.

Cependant, des effets indésirables sévères ont été rapportés après cette étude et le processus de mise sur le marché du médicament a été temporairement arrêté.

Un ECR, en ouvert, multicentrique comparant l'efficacité et la sécurité du pritélivilir versus foscarnet dans le traitement des infections à HSV chez les patients résistants à l'aciclovir est en cours depuis 2017 (NCT03073967).

73	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas le pritélivilir chez le patient vivant avec le VIH résistant à l'aciclovir, en raison ;</p> <ul style="list-style-type: none">- de sa disponibilité limitée, médicament disposant d'une AAC.- des données scientifiques encore insuffisantes pour affirmer son efficacité et sa sécurité d'utilisation en pratique courante chez l'immunodéprimé.

3.2. Quel est le traitement de l'herpès génital chez les autres patients immunodéprimés résistants aux antiviraux ?

Les patients transplantés d'organe solide sont considérés comme des patients immunodéprimés sévère (accord d'expert).

La sévérité de l'immunodépression dépend du protocole de traitement immunosuppresseur, du délai par rapport à la greffe. Les résistances à l'aciclovir sont moins fréquentes chez les patients transplantés d'organe solide comparativement aux patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (Lee et al. 2019).

3.2.1. Traitement intra-veineux

3.2.1.1. Foscarnet

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale résistante à l'aciclovir chez le patient transplanté d'organe. Les données concernant le foscarnet IV sont issues d'une guideline.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Lee 2019 Etats-Unis	80-120 mg/kg/j Soit 80 mg/kg/8h Ou 80 mg/kg/12h Durée non précisée	Néphrotoxicité Surveillance de la fonction rénale	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée : patient transplanté d'organe. Les résistances à l'aciclovir chez les patients transplantés d'organe sont moins fréquentes, comparativement aux autres types d'immunodépression en lien avec le virus du VIH ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le développement de résistances est lié à des mutations de gènes codant pour les enzymes virales impliquées dans le mécanisme d'action de l'aciclovir (TK). Ainsi les patients sont résistants également aux autres antiviraux, par le même mécanisme. Si une résistance est suspectée, il est important de la documenter (culture virale, test de résistance). Le foscarnet en IV est recommandé chez les patients résistants à l'aciclovir, en 1ère intention.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Une guideline recommande le foscarnet chez les patients transplantés résistants à l'aciclovir. La posologie proposée est la même que chez le patient vivant avec le VIH.

Ces données se basent sur un ECR (Safrin et al. 1991) qui comparait le foscarnet au vidarabine chez les patients vivant avec le VIH résistants à l'aciclovir ; dans les résultats, ils ne faisaient pas la distinction entre l'herpès génital des autres localisations herpétiques.

74	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail se positionne pour recommander le foscarnet IV en 1ère intention chez les patients transplantés d'organe résistants à l'aciclovir, par analogie à la prise en charge proposée chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>En se basant sur la RCP du médicament, nous recommandons :</p> <ul style="list-style-type: none">- en 1ère intention : 80 mg/kg/12H soit deux perfusions par jour sur une heure minimum chacune chez les patients avec fonction rénale normale.- en cas de réponse insuffisante : 80 mg/kg/8H soit trois perfusions par jour. <p>La posologie doit être adaptée à la fonction rénale et le traitement associé à une hydratation en raison de sa néphrotoxicité.</p> <p>La durée du traitement est de deux à trois semaines ou jusqu'à la cicatrisation des lésions.</p>

3.2.1.2. Cidofovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été retrouvés dans la PI herpétique génitale résistante à l'aciclovir chez le patient transplanté d'organe. Les données concernant le cidofovir IV sont issues d'une guideline.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Lee 2019 Etats-Unis	5 mg/kg Une fois par semaine Durée non précisée	Néphrotoxicité Surveillance de la fonction rénale. Administration avec Probenécide.	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Population immunodéprimée : patient transplanté d'organe. Les résistances à l'aciclovir chez les patients transplantés d'organe sont moins fréquentes, comparativement aux autres types d'immunodépression en lien avec le virus du VIH ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le développement de résistances est lié à des mutations de gènes codant pour les enzymes virales impliquées dans le mécanisme d'action de l'aciclovir (TK). Ainsi les patients sont résistants également aux autres antiviraux, par le même mécanisme. Si une résistance est suspectée, il est important de la documenter (culture virale, test de résistance). Le cidofovir en IV est recommandé chez les patients résistants à l'aciclovir, en alternative au foscarnet.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Une guideline recommande le Cidofovir chez les patients transplantés résistants à l'aciclovir. La posologie proposée est la même que chez le patient vivant avec le VIH. Ces données ne se basent sur aucun ECR, et aucune autre étude n'est mentionnée.

75	Avis du groupe de travail
AE	<p>Le groupe de travail se positionne pour recommander le cidofovir en 2ème intention chez les patients transplantés d'organe résistants à l'aciclovir, par analogie à ce qui est proposé chez le patient vivant avec le VIH.</p> <p>Sur la base des données de l'Agence nationale de sécurité des produits de santé et du médicament (ANSM) :</p> <p>Ce traitement dispose d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) pour les infections à HSV en situation d'échec, de résistance ou d'intolérance à l'aciclovir, valaciclovir ou foscarnet.</p> <p>En se basant sur la RCP du médicament : la posologie recommandée est de 5 mg/kg en perfusion sur une durée d'une heure, une fois par semaine. La durée de traitement est de deux semaines.</p> <p>La néphrotoxicité du cidofovir nécessite une surveillance de la fonction rénale, une hydratation et l'association à un uricosurique, le probénécide.</p>

3.2.2. Traitement topique

3.2.2.1. Cidofovir

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié le cidofovir topique chez le patient transplanté résistant à l'aciclovir. Les données sont issues d'une guideline.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Lee 2019 Etats-Unis	Cidofovir 1% 1 application par jour	Non décrite	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	Le cidofovir topique peut être utilisé chez les patients immunodéprimés, transplantés d'organe, ayant développé des résistances à l'aciclovir. La durée de traitement et les modalités exactes de prescription de ce topique ne sont pas précisées.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Une guideline propose le cidofovir 1% ; ces données ne sont fondées sur aucun ECR. La posologie exacte et la durée de prescription sont également imprécises.

76	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas le cidofovir topique (0,3 ou 1%) chez le patient transplanté d'organe résistant à l'aciclovir, en raison de son absence d'AMM en France.</p> <p>Cependant, en dernière ligne thérapeutique dans les formes compliquées, il est possible pour le clinicien d'utiliser le cidofovir 0,3 ou 1%, même si les données sur son efficacité et sa tolérance sont à ce jour insuffisantes.</p>

3.2.2.2. Trifluridine

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont étudié la trifluridine topique chez le patient transplanté résistant à l'aciclovir. Les données sont issues d'une guideline.

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
Lee 2019 Etats-Unis	Non décrit	Non décrit	RIGHT : R=21,8% AGREE II : 3/7	La trifluridine topique peut être utilisée chez les patients immunodéprimés, transplantés d'organe, ayant développé des résistances à l'aciclovir. La durée de traitement et les modalités exactes de prescription de ce topique ne sont pas précisées.

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Une guideline propose la trifluridine en topique, cependant ces données ne se basent sur aucun ECR, aucune autre étude n'est rapportée pour appuyer cette recommandation. La posologie exacte et la durée de prescription sont également imprécises.

77	Avis du groupe de travail
AE	<p>En l'état actuel des connaissances, Le groupe de travail ne recommande pas la trifluridine topique, seule ou en association à l'interféron alpha, chez le patient transplanté d'organe résistant à l'aciclovir, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- son absence d'AMM en France,- des données scientifiques actuelles insuffisantes avec notamment l'absence d'ECR.

4. Cas particuliers :

4.1. Patient insuffisant rénal

Les traitements antiviraux sont à élimination rénale. Chez le patient souffrant d'une insuffisance rénale, la posologie est à adapter selon la clairance de la créatinine. Une hydratation sera également à associer.

Les données sont issues des RCP du médicament et du Guide de prescription et rein (GPR). Le praticien pourra être amené à se référer aux recommandations spécifiques.

4.1.1. Adaptation des posologies pour les traitements intra-veineux

DFG (ml/min)	Traitement IV		
	Foscarnet	Aciclovir	Cidofovir
60-80	30 mg/kg/8h	5 mg/kg/8h	5 mg/kg/semaine
59-35 *si clairance < 50	25 à 30 mg/kg/12h	5 mg/kg/12h*	5 mg/kg/semaine
34-25	35 à 40 mg/kg/24h	5 mg/kg/12h	5 mg/kg/semaine
< 25	Non recommandé	5 mg/kg/24h	5 mg/kg/semaine

4.1.2. Adaptation des posologies pour les traitements oraux

4.1.2.1. Aciclovir

Clairance de la créatinine (ml/min)	Aciclovir – dose maximale
> 50	800 mg
50-25	600 mg
25-10	400 mg
<10	200 mg

4.1.2.2. Valaciclovir

4.1.2.2.1. PI et épisode de récurrence

Clairance de la créatinine (ml/min)	Immunocompétent	Immunodéprimé
≥ 30	500 mg x 2	1000 mg x 2
< 30	500 mg x 1	1000 mg x 1

4.1.2.2.2. Traitement préventif de la récurrence

Clairance de la créatinine (ml/min)	Immunocompétent	Immunodéprimé
≥ 30	500 mg x 1	500 mg x 2
< 30	250 mg x 1	500 mg x 1

4.2. Enfant et adolescent

Une infection herpétique génitale chez l'enfant et l'adolescent devra faire rechercher d'autres IST et alerter le clinicien sur l'importance de dépister d'éventuels violences et abus sexuels. Chez l'adolescent, la prise en charge est identique à celle de l'adulte (Jones et al. 2004).

Concernant l'adaptation des posologies, sur la base des données de la RCP du médicament, le valaciclovir n'est pas recommandé avant 12 ans ; au-delà, les posologies sont identiques à celles de l'adulte. Pour l'aciclovir, les posologies sont identiques à celles de l'adulte à partir de 6 ans.

Le praticien pourra se référer aux recommandations spécifiques.

Aucun ECR et aucune méta-analyse n'ont été identifiés, une guideline a été analysée pour le traitement par aciclovir.

4.2.1. Aciclovir

Synthèse et proposition de recommandations

* Guidelines

Une guideline (Szenborn 2015) a étudié le traitement de l'herpès génital chez l'enfant et l'adolescent. Elle suggère l'utilisation de l'aciclovir pour traiter la PI et la récurrence.

4.2.1.1. Traitement de la PI

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Szenborn 2015 Pologne	< 12 ans : 40-80 mg/kg/j en 4 doses, pendant 5-10 j Sans dépasser 1000 mg/j ≥ 12 ans : 1000-1200 mg/j en 3 à 5 doses Durée : 7 à 10 jours	Non décrite	RIGHT : R=69,8% AGREE II : 4/7	L'aciclovir per os est le traitement de choix pour le traitement de la PI herpétique génitale chez l'enfant. L'aciclovir présente une efficacité comparable aux autres anti viraux tels que le valaciclovir et le famciclovir.

4.2.1.2. Traitement curatif de la récurrence

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Szenborn 2015 Pologne	≥ 12 ans : 1000 mg/j en 5 doses - 5 j Ou 1600 mg/j en 2 doses - 5j Ou 2400 mg/j en 2 doses - 2 j	Non décrite	RIGHT : R=69,8% AGREE II : 4/7	L'aciclovir per os est le traitement de choix pour le traitement curatif de la récurrence herpétique génitale chez l'enfant à partir de 12 ans

4.2.1.3. Traitement suppressif de la récurrence

Tableau 1 : Guidelines

Etude	Schéma Posologie	Tolérance	Grille Biais	Conclusion
L.Szenborn 2015 Pologne	≥ 12 ans - 800 mg/j en 2 doses Durée : 6 à 12 mois	Non décrite	RIGHT : R=69,8% AGREE II : 4/7	L'aciclovir per os est le traitement de choix pour le traitement suppressif de la récurrence herpétique génitale chez l'enfant à partir de 12 ans. L'indication est la présence de récurrences fréquentes soit au moins 6 épisodes/an. Le traitement doit être prescrit au moins 6 mois. A noter que dans cette recommandation, les posologies indiquées sont les mêmes pour prévenir les récurrences d'herpès génital, oculaire et pour la dermatite herpétique.

4.2.2. Autres traitements

Aucun ECR, aucune méta-analyse et guideline n'ont été identifiés, pour les autres traitements de l'herpès génital chez l'enfant et l'adolescent.

5. Discussion

Au travers de cette revue systématique de la littérature, ce travail propose des recommandations pour la prise en charge du traitement de l'herpès génital.

5.1. Primo-infection non sévère

5.1.1. Chez l'adulte immunocompétent, la femme enceinte et l'immunodéprimé non sévère

La conduite à tenir proposée est identique, en raison de l'absence d'ECR et de méta-analyses identifiés chez la femme enceinte et l'immunodéprimé. Notre travail préconise en 1^e intention le valaciclovir 500 mg x2/j pendant 5 jours. Un ECR (Lai, 2000) a démontré que le valaciclovir 300 mg x2/j était d'une efficacité similaire à l'aciclovir 200 mg x5/j. La formulation de 300 mg n'est pas utilisée en France, et ne peut donc être proposée. Cependant, ceci amène à penser qu'une posologie inférieure à 1000 mg x2/j serait suffisante en 1^e intention pour traiter un épisode de PI herpétique génitale.

L'aciclovir 400 mg x3/j est une alternative recommandée en 2^e intention. En effet, aucun ECR comparatif avec l'aciclovir 200 mg x5/j ou un placebo, n'a été identifié. Ce schéma est proposé par de nombreuses guidelines et s'appuie sur d'anciennes recommandations du Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2002). Cette posologie n'apparaît pas dans l'algorithme proposé, afin de privilégier le valaciclovir en deux prises par jour qui favorise l'observance.

La durée de traitement d'une PI varie selon les études, le groupe de travail se positionne pour 5 jours en 1^e intention, sur deux arguments : sur le plan clinique, un épisode de PI non sévère dure environ 5 jours chez les patients traités pendant 5 jours ; sur le plan biologique, l'excrétion virale dure entre 1 à 4 jours (Fiddian 1982, Nilsen 1982, Mindel 1986) et ne diminue pas si le traitement est prolongé au-delà de 5 jours (Fife 1997, Mindel 1986). Il n'existe pas de bénéfice clinico-biologique à traiter plus de 5 jours en 1^{ère} intention.

Si les lésions persistent à 3-5 jours, nous suggérons d'associer au traitement per os ou de le substituer par un topique tel que l'imiquimod 5% ou l'Aloe vera. Ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité comparativement à un placebo chez l'adulte immunocompétent dans deux ECR (T.A. Syed 1996 et 1998). Du fait du manque de données scientifiques actuellement disponibles permettant d'établir un schéma de prescription précis, la posologie sera à adapter à la tolérance clinique, au cas par cas. L'imiquimod 1% proposé dans l'ECR (T.A. Syed, 1998) n'est pas disponible en France ; ainsi nous suggérons l'imiquimod 5%, avec une utilisation qui devra être très prudente devant le risque d'effets indésirables avec cette posologie.

5.1.2. Chez l'adulte immunodéprimé sévère

D'après l'avis d'expert de ces recommandations, l'immunodépression sévère acquise ou congénitale est variable et dépend de nombreux facteurs (cancer solide ou hémopathie, traitements immunosuppresseurs, délai pré et post greffe, caractéristiques individuelles, type de greffe...). Pour les patients

vivant avec le VIH et un seuil de CD4 > 200/mm³, l'immunodépression n'est pas sévère et nous suggérons une conduite à tenir identique à celle proposée pour l'adulte immunocompétent. En dehors du VIH, les données de la littérature sont peu nombreuses et les recommandations s'appuient sur des études non randomisées, pour la plupart des prises en charge chez l'immunodéprimé. Le praticien pourra être amené à se référer aux recommandations spécifiques en fonction de la pathologie du patient et du niveau d'immunosuppression qui lui est associé.

Le groupe de travail se positionne pour recommander en 1^{ère} intention le valaciclovir 1000 mg x2/j, ce qui permet d'améliorer l'observance en diminuant la fréquence des prises comparativement à l'aciclovir 400 mg x5/j proposé en 2^e intention. Les patients immunodéprimés présentent un risque majoré de développer des résistances. Le sous-dosage en antiviral est un facteur de risque de l'émergence de ces résistances, ce qui justifie les posologies proposées et la durée de traitement prolongée.

5.1.3. Chez l'adulte immunodéprimé sévère résistant à l'aciclovir

En s'appuyant sur les données de l'agence nationale de sécurité du médicament, le foscarnet est proposé en 1^e intention en raison de sa néphrotoxicité inférieure à celle du cidofovir et de sa disponibilité en France. En 2^e intention, il est justifié de prescrire le cidofovir. Par analogie à ce qui est proposé chez l'adulte immunocompétent, l'imiquimod 5% peut être utilisé dans les formes compliquées même si aucun ECR n'ayant été identifié chez l'immunodéprimé.

Les topiques tels que le cidofovir (0,3% ou 1%) et le foscarnet 1% ne sont pas préconisés en 1^e intention du fait d'un manque de données scientifiques concernant leur efficacité et leur tolérance. Cependant certaines guidelines les recommandent (Sindhuja et al. 2021, CDC 2021, Patel et al. 2014, Patel et al. 2017, Johnston et al. 2022). Un seul ECR a été identifié pour le cidofovir avec des résultats significatifs (Lalezari, 1997) mais ne distinguait pas dans l'analyse de ses résultats les différentes localisations herpétiques. De ce fait, il est laissé le choix au clinicien de proposer ces thérapeutiques dans les formes compliquées. Des précautions d'emploi sont à prendre en considération concernant la posologie et la durée du traitement avec une évaluation clinique régulière. La trifluridine topique n'est pas une alternative à proposer devant l'absence de données scientifiques, une seule étude pilote a été identifiée.

Les traitements per os tels que le brincidofovir et le pritelivir ne sont pas recommandés chez l'immunodéprimé résistant à l'aciclovir. Ils ne disposent pas de l'autorisation de mise sur le marché. Les données d'efficacité pour le brincidofovir concernent essentiellement le cytomégalo virus ; pour le pritelivir des effets indésirables ont été décrits dans les suites d'un ECR conduit dans la récurrence herpétique chez l'immunocompétent (A. Wald, 2014) arrêtant temporairement sa mise sur le marché. Un ECR est en cours depuis 2017 (NCT03073967).

5.2. Primo-infection sévère

5.2.1. Chez l'adulte immunocompétent et immunodéprimé non sévère

Nous suggérons en 1^e intention l'aciclovir IV, en s'appuyant sur plusieurs ECR qui ont étudié l'aciclovir IV chez l'adulte immunocompétent hospitalisé pour une PI sévère (L. Corey 1983, J.E.

Peacock 1988, A. Mindel 1982, L. Corey 1985). Ce traitement a fait la preuve de son efficacité sur une durée de 5 jours ce qui justifie une prescription initiale de 5 jours.

5.2.2. Chez l'adulte immunodéprimé sévère

Nous recommandons l'aciclovir 10 mg/kg/8h pour une durée prolongée (entre 7 à 14 jours), afin de limiter l'apparition de résistance.

5.3. Traitement curatif de l'épisode de récurrence

5.3.1. Chez l'adulte immunocompétent et immunodéprimé non sévère

Suite à l'inclusion supplémentaire d'un ECR s'intéressant à la récurrence herpétique labiale (Spruance, 2022) qui présente des résultats significatifs en faveur du valaciclovir 2000 mg x2/j pendant un jour, notre travail suggère ce schéma en 1^e intention dans la récurrence herpétique génitale. En effet, la physiopathologie de l'herpès est identique quelle que soit sa localisation et ce traitement optimiserait l'observance. Nous recommandons également en 2^e intention, des thérapies courtes de 2 jours pour l'aciclovir, de 3 jours pour le valaciclovir ou d'un jour pour le famciclovir, afin de favoriser l'observance tout en maintenant une efficacité équivalente (Abudalu 2008, Bodsworth 2009). Nous ne proposons pas d'initier un traitement au-delà de 48h du début des symptômes, sur deux arguments. Sur le plan clinique, les récurrences sont d'une durée plus courte comparée à la PI, le traitement diminue la durée de l'épisode d'en moyenne 1 à 2 jours (Sindhuja et al. 2021, Patel et al. 2014, Patel et al. 2017) ; sur le plan biologique, l'excrétion virale dure environ 2 jours avec ou sans traitement. Par analogie aux recommandations de la PI, l'usage de l'Aloe vera 0,5% (Syed, 1996) et de l'imiquimod 5% (T.A. Syed, 1998) est possible si des lésions persistaient à 5 jours.

5.3.2. Chez la femme enceinte

Nous sommes confrontés à un manque de données scientifiques. Ainsi, par analogie aux données issues d'ECR chez l'immunocompétent (Leone 2002, Abudla 2008, Bodsworth 2009), qui démontrent l'efficacité du valaciclovir 500 mg x2/j pendant 3 jours, nous proposons ce schéma en 1^e intention dans la récurrence herpétique chez la femme enceinte, afin d'améliorer l'observance. L'alternative est l'aciclovir 200 mg x5/j pendant 5 jours. L'aciclovir 800 mg x2/j ou 800 mg x3/j et le valaciclovir 2000 mg x2/j ne sont pas recommandés en raison d'un manque de données scientifiques concernant la toxicité de ces posologies en cours de grossesse, pour la mère et le fœtus.

5.3.3. Chez l'adulte immunodéprimé sévère

Nous recommandons en 1^{ère} intention le valaciclovir 1000 mg x2/j afin de favoriser l'observance. Le sous-dosage en antiviral est un facteur de risque de l'émergence de résistance, ce qui justifie les

posologies proposées et une durée prolongée de 10 jours de traitement. Le famciclovir 500 mg x2/j est proposé en 2^{ème} intention en raison de son coût.

5.4. Traitement préventif/suppressif de la récurrence

La prescription du traitement préventif repose sur plusieurs motivations, telles que le retentissement sur la qualité de vie et le risque de transmission au partenaire. Le groupe de travail se positionne pour définir des récurrences « fréquentes » à partir de 4 épisodes par an. Selon les études, les patients inclus présentaient de 4 à 12 épisodes/an (Kaplowitz 1991, Mertz 1988, Sacks 1987, Halsos 1985).

5.4.1. Chez l'adulte immunocompétent

Notre travail suggère l'utilisation en 1^{ère} intention du valaciclovir 500 mg en dose unique afin de privilégier la moindre prise et de favoriser l'observance. Les ECR ont étudié le valaciclovir sur une durée d'un an et jusqu'à 5 ans pour l'aciclovir. Pour ce dernier, l'efficacité était maximale lors de la 1^{ère} année de prise (Goldberg,1993). La durée de ces traitements est de 12 mois. Le famciclovir est proposé en 2^e intention du fait de son coût. Si les récurrences persistent à un an, il est indiqué de majorer la posologie de valaciclovir à 500 mg x2/j qui a fait la preuve de son efficacité dans les ECR (Fife 2006, Fife 2008, Martens 2009, Handsfield 2007, Reitano 1998). L'aciclovir 400 mg x3/j est une alternative mais aucun ECR n'a étudié cette posologie dans cette indication. Cependant, cette prescription restait proposée dans deux guidelines (Patel et al. 2014, Patel et al. 2017).

5.4.2. Chez l'adulte immunodéprimé non sévère et immunodéprimé sévère

Aucune étude sur le valaciclovir 500 mg x1/j n'a pu être identifiée et d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir le recommander chez l'immunodéprimé non sévère. Le valaciclovir 500 mg x2/j et l'aciclovir 400 mg x2/j ont fait la preuve de leur efficacité dans des ECR conduits chez des patients vivants avec le VIH (Warren 2004, Conant 2002). Le choix de la thérapeutique est donc laissé à l'appréciation du clinicien. En cas de persistance des récurrences à un an, la posologie de l'aciclovir peut être majorée (Patel 2014 et al., CDC 2021), mais devant l'absence ECR identifié, il n'est pas indiqué de prescrire du valaciclovir 1000 mg x2/j. Le famciclovir 500 mg x2/j est proposé en 2^{ème} intention du fait de son coût et du manque de données scientifiques avec un seul ECR analysé (T. Schacker,1998).

5.4.3. Chez la femme enceinte

Notre travail suggère une prophylaxie à partir de la 36^{ème} SA (ou de la 32^{ème} SA, si risque d'accouchement prématuré ou si grossesse gémellaire) si la patiente a présenté un épisode d'herpès pendant la grossesse en cours. Les données scientifiques sont insuffisantes pour recommander une prophylaxie chez les femmes avec un antécédent d'herpès précédant la grossesse (S. Braig, 2000). Afin de favoriser l'observance, il est suggéré l'aciclovir 400 mg 3x/j. La posologie est supérieure à celle de l'adulte immunocompétent, sans doute en raison d'une augmentation du volume de distribution au 3^{ème} trimestre de la grossesse, entraînant un risque de sous-dosage. Le valaciclovir 500 mg x2/j peut également être prescrit. Nous ne disposons pas d'ECR comparatif entre ces deux traitements, ainsi il est laissé libre choix au clinicien.

5.5. Limites

Notre travail connaît certaines limites en lien avec des ECR, méta-analyses et guidelines non identifiées au sein de certaines populations (femme enceinte, immunodéprimés). Ce manque de données scientifiques justifie que plusieurs de nos recommandations soient des avis d'experts. Les études retrouvées étaient de qualité méthodologique très variable et étaient anciennes pour la plupart des ECR.

6. Méthodologie

La méthode suivie pour l'élaboration de ces recommandations est celle des recommandations pour la pratique clinique de la HAS dont la méthodologie détaillée peut être consultée sur le site de la HAS (http://www.has.sante.fr/portail/jcms/c_431294/fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-rpc).

Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ; - la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multi professionnel a été constitué. Il comprend :

Chef de projet : Antoine Bertolotti (Dermatologue, MD-PhD) (La Réunion)

Dermatologues : Elisa Joly (MD) (La Réunion), Sébastien Fouéré (MD) (Paris)

Médecins infectiologues : Kévin Diallo (MD) (La Réunion), Sébastien Hantz (MD-PhD) (Limoges)

Interne en gynécologie médicale : Léa Lothmann (Université de La Réunion)

Les membres n'avaient aucun conflit d'intérêt et une méthodologie stricte a été suivie.

Enregistrement, base de données et stratégie de recherche documentaire

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet (le Pr A. Bertolotti), le Dr E. Joly et L. Lothmann ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste de la HAS (Aurélien Dancoisne, documentaliste scientifique).

La bibliographie a été extraite à partir de 2 bases de données pour la littérature internationale : EMBASE et PUBMED depuis la création de ces moteurs de recherche jusqu'au 6 mars 2023, mais aussi les sites internet publiant des recommandations et les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Il n'y a pas eu de restriction sur la langue lors de l'inclusion des études. Le protocole a été publié avant la réalisation de ce travail sous le prospéro n° CRD42023399760.

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs spécifiques, en langue anglaise) en lien avec les opérateurs booléens (AND et OR) avec l'aide des parenthèses pour délimiter les termes de recherche et des guillemets pour identifier les mots composés, soit des termes libres (du

titre ou du résumé). Ils ont été combinés avec les termes décrivant les types d'études. L'ensemble de ces éléments sont décrits dans l'annexe 1. Plusieurs stratégies de recherche ont été construites pour Embase et Pubmed.

Sélection des études

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis, a été effectuée en se basant sur la lecture initiale du titre et du résumé, deux relecteurs (Y.E et L.L) ont sélectionné de manière indépendante les études. Les points de discordances ont été résolus au travers d'une discussion avec un troisième relecteur (E.J). Les critères d'inclusion-sélection des études étaient : (1) inclusion des adultes IC et ID, des FE et de la population pédiatrique avec un diagnostic clinique d'herpès génital, (2) traitement oral, topique, IV et injectable, (3) ECR, revue systématique, méta-analyse et guideline. Les études qui ne répondaient pas à ces critères d'inclusion étaient exclues. Les études sélectionnées ont été analysées et lues dans leur intégralité.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la guérison clinique de la PI et de la récurrence d'herpès génital après un ou plusieurs traitements. Les autres critères de jugement concernaient les effets indésirables locaux ou systémiques des traitements de l'herpès génital.

Extraction des données

Des grilles d'extraction ont été développées suite à une discussion qui a regroupé l'ensemble du groupe de travail. Les critères de jugement primaires et secondaires ont initialement été décidés par A.B, E.J et L.L, et après avoir consulté les dermatologues d'hôpitaux publics ou de cabinets privés, régionaux et nationaux lors de réunions en collaboration avec la HAS.

Pour chaque étude, E.J et L.L ont indépendamment extrait et relevé les informations pertinentes. Les points de discordance ont été résolus au travers d'une discussion avec un troisième relecteur (A.B).

Evaluation du risque de biais des études incluses

Le risque de biais des ECR a été évalué à l'aide de la Cochrane Collaboration Risk of Bias tool, qui regroupe sept domaines spécifiques : (1) génération d'une séquence de randomisation (biais de sélection), (2) le secret d'attribution (biais de sélection), (3) mesure d'aveugle des participants et des soignants (biais de performance), (4) mesure d'aveugle de l'évaluateur (biais de détection), (5) données des critères de jugement incomplètes (biais de migration), (6) rapport sélectif des critères de jugement (biais de notification) et (7) autres biais. Pour chaque domaine le risque de biais est évalué comme étant faible, élevé ou intermédiaire.

The Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare (RIGHT) a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des guidelines. Elle contient 22 items (35 sous items) regroupés en sept domaines (information, résumé, évidence, recommandations et autre information). Chaque item est noté "reporté" ou "non reporté". The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des guidelines. Elle comporte 23 items re-

groupés en six domaines (résumé et objectif, intervenant, rigueur et développement, clareté et présentation, applicabilité, indépendance des auteurs). Chaque item a été évalué à l'aide d'un score allant de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement en accord).

Les revues systématiques et méta-analyses ont été évaluées par l'intermédiaire de trois grilles différentes. Assessing the Methodological quality of Sytematic Reviews version 2 (AMSTAR-2) est composée de 16 items, auxquels on répond par "oui", "partiellement oui" ou "non". Après analyse de chaque item, un score global de qualité est donné, avec une qualité méthodologique "élevée", modérée, "faible" ou "très faible". La grille Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 est composée de 27 items. Chaque item est évalué en "reporté" ou "non reporté". L'analyse de chaque item permet d'obtenir un ratio. La qualité méthodologique est faible si plus de 66% des items n'ont pas été reportés et incertaine entre 33 et 66%. La grille Risk Of Bias in Systematic Reviews (ROBIS) se compose de trois étapes permettant d'évaluer le risque de biais des RS. Le risque de biais peut être classé en "faible", "élevé" ou "incertain".

L'analyse du risque de biais a été réalisée indépendamment par E.J et L.L. Les points de discordance entre les deux évaluateurs ont été résolu par l'intermédiaire d'une discussion avec un troisième relecteur (A.B).

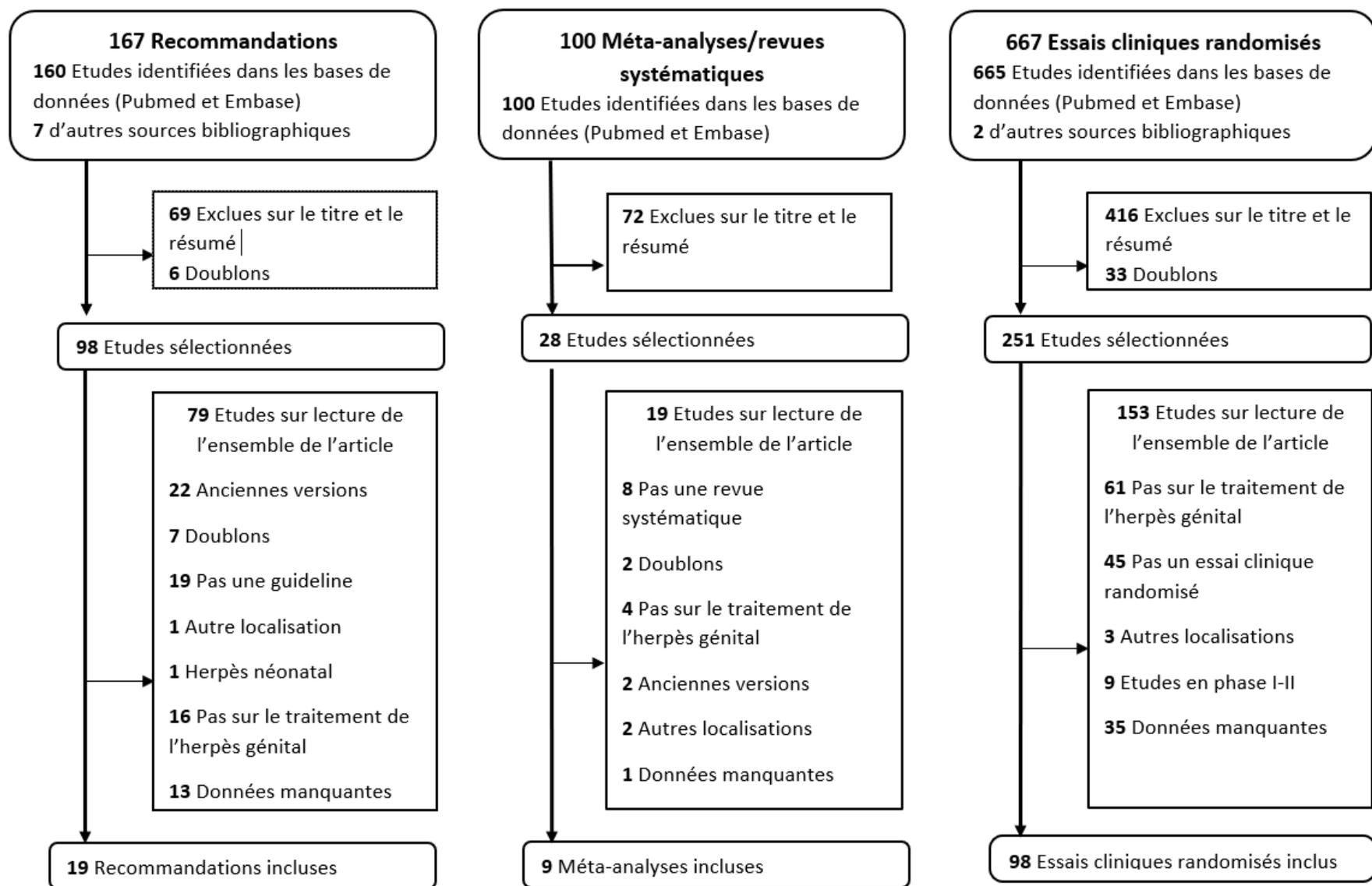
Synthèse des données

L'ensemble du groupe de travail a réalisé une synthèse de chaque recommandation au cours de diverses réunions. Puis, ces recommandations ont été soumises à l'avis de plusieurs experts de spécialités diverses (endocrinologie, chirurgie, infectiologie, gynécologie, gastro-entérologie, médecine interne, ...) ainsi qu'à des patients experts. Les experts interrogés devaient évaluer de 1 à 10 les propositions réalisées par le groupe de travail. Les propositions ayant une note moyenne inférieure à 7 étaient revues par le groupe de travail et proposées de nouveau au groupe d'expert jusqu'à ce qu'un consensus ait lieu.

	Embase	<p>((MJMESH.EXACT("Herpes Simplex – drug therapy") OR MJMESH.EXACT("Herpes Simplex -- therapy") OR MJMESH.EXACT("Herpes Genitalis -- drug therapy") OR MJMESH.EXACT("Herpes Genitalis -- therapy") OR MJMESH.EXACT("Herpesviridae Infections -- therapy") OR MJMESH.EXACT("Herpesviridae Infections -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT("genital herpes -- therapy") OR MJEMB.EXACT("genital herpes -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT("herpes simplex -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 1 -- therapy") OR MJEMB.EXACT("herpes simplex -- therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 1 -- drug therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Herpes simplex virus 2 -- therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Herpes simplex virus 2 -- drug therapy")) OR (MJMESH.EXACT("Herpes Simplex") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 1, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 2, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpes Genitalis") OR MJMESH.EXACT("Herpesviridae Infections") OR MJMESH.EXACT("Herpes Simplex Virus Vaccines") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus Vaccines") OR MJEMB.EXACT("genital herpes") OR MJEMB.EXACT("herpes vaccine") OR MJEMB.EXACT("herpes simplex") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 1") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 2")) AND</p> <p>(MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug Therapy") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Therapeutics") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("antiinfective agent") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("therapy") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("drug therapy") OR MJMESH.EXACT("Antiviral Agents") OR MJMESH.EXACT("Viral Vaccines") OR MJEMB.EXACT("virus vaccine") OR MJEMB.EXACT("antivirus agent"))</p> <p>OR MJEMB.EXACT("antivirus agent"))</p>	
Médico-économique	Pubmed	<p>("Herpes Simplex"[MAJR] OR "Herpes Genitalis"[MAJR] OR "Herpesvirus 2, Human"[MAJR] OR "Herpesvirus 1, Human"[MAJR] OR "Herpesviridae Infections"[MAJR] OR "HerpesVirus Vaccines"[MAJR] OR "Herpes Simplex Virus Vaccines"[MAJR]) OR ("Costs and Cost Analysis"[MeSH] OR "Cost Allocation"[MeSH] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR "Cost Sharing"[Mesh] OR "Cost Control"[MeSH] OR "Cost Savings"[MeSH] OR "Cost of Illness"[MeSH] OR "Health Care Costs"[MeSH] OR "Health Expenditures"[Mesh] OR "Economics, Medical"[MeSH] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharma-</p>	<p>NOT (energy[TI] OR energy cost[TIAB] OR oxygen*[TI] OR metabolic cost[TI] OR energy expenditure[TIAB] OR oxygen expenditure[TIAB])</p>

		ceutical"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Fees and Charges"[Mesh] OR "Budgets"[Mesh] OR "Social Security"[MeSH] OR "Insurance, Health"[MeSH] OR "Length of Stay"[Mesh] OR "Resource Allocation"[Mesh] OR "Health Care Rationing"[Mesh] OR "economics"[Subheading] OR resource allocation*[TIAB] OR allocation of resource*[TIAB] OR resource use[TIAB] OR cost of illness[TIAB] OR burden of disease[TIAB] OR value for money[TIAB] OR budget*[TI] OR economic*[TI] OR cost*[TI] OR price*[TI] OR pricing[TI] OR pharmaco-economic*[TI] OR pharmaco-economic*[TI] OR fiscal[TI] OR funding[TI] OR financial[TI] OR finance[TI] OR expenditure*[TI])	
Traitement non médicamenteux de l'herpès génital	Pubmed	(MJMESH.EXACT("Herpes Simplex") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 1, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 2, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpes Genitalis") OR MJMESH.EXACT("Herpesviridae Infections") OR MJMESH.EXACT("Herpes Simplex Virus Vaccines") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus Vaccines") OR MJEMB.EXACT("genital herpes") OR MJEMB.EXACT("herpes vaccine") OR MJEMB.EXACT("herpes simplex") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 1") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 2")) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Complementary Therapies") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE ("alternative medicine"))	NOT TI("keratitis") OR TI("labialis") NOT (MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") OR EMB.EXACT.EXPLODE("animal")) NOT (TI(animal) OR TI(elephant*) OR TI(cat*) OR TI(equine) OR TI(mice) OR TI(bovine) OR TI(pig*) OR TI(macaca) OR TI(caprine) OR TI(macacine) OR TI(monkey*) OR TI(murine*) OR TI(cow*) OR TI(dog*) OR TI(canine) OR TI(horse*) OR TI(pigeon))
	Embase	(MJMESH.EXACT("Herpes Simplex") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 1, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus 2, Human") OR MJMESH.EXACT("Herpes Genitalis") OR MJMESH.EXACT("Herpesviridae Infections") OR MJMESH.EXACT("Herpes Simplex Virus Vaccines") OR MJMESH.EXACT("Herpesvirus Vaccines") OR MJEMB.EXACT("genital herpes") OR MJEMB.EXACT("herpes vaccine") OR MJEMB.EXACT("herpes simplex") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 1") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("Human alphaherpesvirus 2")) AND (MJMESH.EXACT.EXPLODE("Complementary Therapies") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE ("alternative medicine"))	

Annexe 2. Diagramme de flux



Annexe 3. Liste et critères d'exclusion des guidelines

1 ^{er} auteur	Année	Critère d'exclusion
AAFP ¹	2002	Ancienne version
AAFP ²	2005	Pas une guideline
Abad ³	2017	Pas une guideline
ACOG ⁴	2007	Ancienne version
ACOG ⁵	2000	Ancienne version
ACOG ⁶	2004	Ancienne version
AGMMS ⁷	1999	Données manquantes
Allen ⁸	2003	Ancienne version
Allen ⁹	2006	Pas traitement de l'HSV
ANAES ¹⁰	2002	Doublon
ANAES ¹¹	2002	Doublon
ANAES ¹²	2002	Doublon
Anselem ¹³	2017	Doublon
Baker ¹⁴	1999	Pas une guideline
Baker ¹⁵	1999	Données manquantes
Balfour ¹⁶	1994	Données manquantes
Barton ¹⁷	1999	Ancienne version
Barton ¹⁸	2002	Pas une guideline
Barton ¹⁹	2005	Données manquantes
Biro ²⁰	1999	Pas une guideline
Bossj ²¹	2002	Pas une guideline
Brissot ²²	2020	Autre localisation
Brocklehurst ²³	1997	Herpès néonatal
Brown ²⁴	1998	Pas une guideline
CDC ²⁵	2002	Ancienne version
CDC ²⁶	1998	Ancienne version
CDC ²⁷	1986	Ancienne version
Celum ²⁸	2004	Pas traitement de l'HSV
Chosidow ²⁹	2002	Ancienne version
Corey ³⁰	1992	Pas une guideline
Cornish ³¹	2020	Pas traitement de l'HSV
Deko ³²	2009	Pas une guideline
Fatahzadeh ³³	2007	Pas une guideline
Fish ³⁴	1985	Pas traitement de l'HSV
Freedman ³⁵	2002	Données manquantes
Guillaume ³⁶	2002	Données manquantes
Heggarty ³⁷	2020	Pas traitement de l'HSV
IDIC ³⁸	1992	Ancienne version
Jones ³⁹	2004	Pas une guideline
Lafferty ⁴⁰	1988	Pas traitement de l'HSV
Lecat ⁴¹	2002	Données manquantes
Leung ⁴²	2000	Pas une guideline
Long ⁴³	1992	Pas une guideline
Mahmudov ⁴⁴	2009	Pas une guideline
Malin ⁴⁵	2005	Pas traitement de l'HSV
Mandell ⁴⁶	1983	Ancienne version
Mark ⁴⁷	2012	Ancienne version
McClain ⁴⁸	2000	Pas une guideline
McKinzie ⁴⁹	2001	Ancienne version
Milpie ⁵⁰	2006	Ancienne version
Money ⁵¹	2008	Ancienne version
Money ⁵²	2017	Ancienne version
Neumann ⁵³	1978	Données manquantes
Oakeshott ⁵⁴	2002	Données manquantes
Patel ⁵⁵	2001	Ancienne version
Patel ⁵⁶	2011	Ancienne version
Patel ⁵⁷	2010	Pas une guideline
Patel ⁵⁸	2002	Pas traitement de l'HSV
Picone ⁵⁹	2017	Doublon

Preboth ⁶⁰	2000	Ancienne version
Rahier ⁶¹	2010	Données manquantes
Ramaswamy ⁶²	2007	Pas une guideline
Reusser ⁶³	2002	Données manquantes
Rogers ⁶⁴	1998	Pas traitement de l'HSV
Saiag ⁶⁵	2002	Pas traitement de l'HSV
Sananès ⁶⁶	2017	Doublon
Sandhaus ⁶⁷	2001	Pas une guideline
Sandherr ⁶⁸	2015	Ancienne version
Say ⁶⁹	1993	Ancienne version
Scott ⁷⁰	1995	Données manquantes
Sénat ⁷¹	2017	Doublon
Sheaves ⁷²	2012	Pas traitement de l'HSV
Shi ⁷³	2021	Pas traitement de l'HSV
Sibony ⁷⁴	2002	Données manquantes
Stanberry ⁷⁵	2002	Pas une guideline
Stephenson-Famy ⁷⁶	2014	Pas traitement de l'HSV
Styczynski ⁷⁷	2009	Pas traitement de l'HSV
Tétrault ⁷⁸	2000	Pas traitement de l'HSV
Zaid ⁷⁹	2006	Pas traitement de l'HSV

Abréviations : AAFP : American Academy of Family Physicians, ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists, AGMMS : Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, CDC : Centers for Disease Control and prevention, HSV : herpès simplex virus, IDIC : Infectious Diseases and Immunization Committee

Annexe 4. Liste et critères d'exclusion des méta-analyses et revues systématiques

1 ^{er} Auteur	Année	Critère d'exclusion
Akram ⁸⁰	2018	Pas traitement de l'HSV
Anzivino ⁸¹	2009	Pas une revue systématique
Beyar-Katz ⁸²	2020	Pas traitement de l'HSV
Cañón ⁸³	2015	Pas une revue systématique
Corey ⁸⁴	2007	Pas une revue systématique
David ⁸⁵	2011	Données manquantes
Heslop ⁸⁶	2013	Ancienne version
Ho ⁸⁷	2020	Pas traitement de l'HSV
Jungmann ⁸⁸	2007	Ancienne version
Leflore ⁸⁹	2000	Pas une revue systématique
Loveless ⁹⁰	1997	Doublon
Martinez ⁹¹	2008	Pas une revue systématique
Matyash ⁹²	2018	Pas une revue systématique
Money ⁹¹	2008	Pas une revue systématique
Oshun ⁹³	2007	Pas une revue systématique
Rocha ⁹⁴	2022	Autre localisation
Sheffield ⁹⁵	2004	Doublon
Yahav ⁹⁶	2009	Pas traitement de l'HSV
Zhu ⁹⁷	2016	Autre localisation

Abréviation : HSV : herpès simplex virus

Annexe 5. Liste et critères d'exclusion des essais cliniques randomisés

1 ^{er} Auteur	Année	Critère d'exclusion
Abeles ⁹⁸	1982	Pas un ECR
Amsterdam ⁹⁹	1996	Pas traitement de l'HSV
Amsterdam ¹⁰⁰	1990	Données manquantes
Anderson ¹⁰¹	1984	Pas traitement de l'HSV
Baeten ¹⁰²	2004	Pas traitement de l'HSV
Baggaley ¹⁰³	2009	Pas traitement de l'HSV
Baker ¹⁰⁴	1994	Données manquantes
Baker ¹⁰⁵	1989	Données manquantes
Balfour ¹⁰⁶	1994	Pas un ECR
Bierman ¹⁰⁶	1978	Données manquantes
Blough ¹⁰⁷	1983	Pas un ECR
Bolla ¹⁰⁸	1988	Données manquantes
Bowman ¹⁰⁸	1990	Pas traitement de l'HSV
Brown ¹¹⁰	1996	Pas un ECR
Bryson ¹¹¹	1985	Données manquantes
Byrne ¹¹²	1988	Données manquantes
Caspi ¹¹³	1998	Données manquantes
Celum ¹¹⁴	2010	Pas traitement de l'HSV
Celum ¹¹⁵	2017	Pas traitement de l'HSV
Chang ¹¹⁶	1975	Pas un ECR
Chang ¹¹⁷	1978	Pas un ECR
Chou ¹¹⁸	1981	Pas un ECR
Clewell ¹¹⁹	2012	Données manquantes
Clive ¹²⁰	1991	Pas traitement de l'HSV
Collins ¹²¹	2005	Données manquantes
Corey ¹²²	1978	Pas un ECR
De Luca ¹²³	2012	Pas un ECR
DiGiovanna ¹²⁴	1984	Pas un ECR
Donatini ¹²⁵	2010	Pas traitement de l'HSV
Eron ¹²⁶	1988	Pas un ECR
Fife ¹²⁷	2008	Phase II
Frenkel ¹²⁸	1989	Pas traitement de l'HSV
Fuchs ¹²⁹	2010	Pas traitement de l'HSV
Glezerman ¹³⁰	1988	Pas un ECR
Gluckman ¹³¹	1983	Pas traitement de l'HSV
Gluckman ¹³²	1983	Pas traitement de l'HSV
Gluckman ¹³³	1984	Pas traitement de l'HSV
Gnann ¹³⁴	2016	Pas un ECR
Goldberg ¹³⁵	1986	Pas traitement de l'HSV
Goldberg ¹³⁶	1988	Données manquantes
Graham ¹³⁷	1985	Pas un ECR
Griffith ¹³⁸	1987	Pas traitement de l'HSV
Grossberg ¹³⁹	2011	Pas un ECR
Grossman ¹⁴⁰	1985	Données manquantes
Gupta ¹⁴¹	2004	Pas traitement de l'HSV
Hanna ¹⁴²	1983	Pas traitement de l'HSV
Hardy ¹⁴³	1992	Pas traitement de l'HSV
Hatcher ¹⁴⁴	1982	Pas un ECR
Hellgren ¹⁴⁵	1983	Autre localisation
Hovi ¹⁴⁶	1995	Pas traitement de l'HSV
Iraji ¹⁴⁷	2003	Pas traitement de l'HSV
Jirasiritham ¹⁴⁸	1994	Données manquantes
Jirasiritham ¹⁴⁸	1994	Données manquantes
Jose ¹⁴⁹	1980	Données manquantes
Kalimo ¹⁵⁰	1983	Pas un ECR
Karim ¹⁵¹	2015	Pas traitement de l'HSV
Kaufman ¹⁵²	1978	Pas un ECR

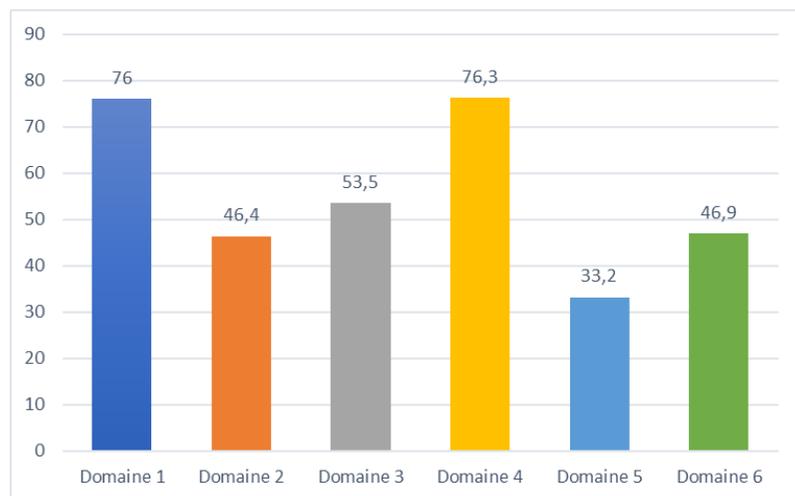
Khemis ¹⁵³	2014	Pas traitement de l'HSV
Kinghorn ¹⁵⁴	1985	Données manquantes
Kinghorn ¹⁵⁴	1985	Données manquantes
Kroon ¹⁵⁵	1989	Données manquantes
Lalezari ¹⁵⁶	1997	Pas traitement de l'HSV
Langley ¹⁵⁷	2006	Données manquantes
Laskin ¹⁵⁸	1982	Pas traitement de l'HSV
Lassus ¹⁵⁹	1987	Pas un ECR
Lassus ¹⁶⁰	1990	Pas un ECR
Leone ¹⁶¹	2007	Pas traitement de l'HSV
Leung ¹⁶²	2009	Pas traitement de l'HSV
Lim ¹⁶³	1986	Données manquantes
Lingappa ¹⁶⁴	2010	Pas traitement de l'HSV
Mark ¹⁶⁵	2007	Phase II
Marks ¹⁶⁶	1975	Pas un ECR
Marrazzo ¹⁶⁷	2019	Pas traitement de l'HSV
Martin ¹⁶⁸	2005	Pas traitement de l'HSV
Mattison ¹⁶⁹	1988	Données manquantes
McConnell ¹⁷⁰	2001	Pas un ECR
McCune ¹⁷¹	1984	Pas traitement de l'HSV
Mertz ¹⁷²	1988	Données manquantes
Meyers ¹⁷³	1982	Pas traitement de l'HSV
Milch ¹⁷⁴	1986	Pas un ECR
Mindel ¹⁷⁵	1988	Pas un ECR
Mindel ¹⁷⁶	1989	Pas un ECR
Mindel ¹⁷⁷	1987	Pas un ECR
Mindel ¹⁷⁸	1988	Données manquantes
Mitchell ¹⁷⁹	1981	Pas traitement de l'HSV
Mostow ¹⁸⁰	1988	Données manquantes
Mugwanya ¹⁸¹	2011	Pas traitement de l'HSV
Mujugira ¹⁸²	2013	Pas traitement de l'HSV
Nahmias ¹⁸³	1982	Pas un ECR
Nunes ¹⁸⁴	2008	Pas traitement de l'HSV
Orlowski ¹⁸⁵	2004	Pas traitement de l'HSV
Orozco-Topete ¹⁸⁶	1997	Phase II
Oxford ¹⁸⁷	1979	Phase I-II
Oxman ¹⁸⁸	1977	Pas un ECR
Palmieri ¹⁸⁹	1987	Pas traitement de l'HSV
Petersen ¹⁹⁰	1993	Données manquantes
Pettersson ¹⁹¹	1985	Pas traitement de l'HSV
Pettersson ¹⁹²	1985	Données manquantes
Plummer ¹⁹³	2010	Pas traitement de l'HSV
Prentice ¹⁹⁴	1983	Pas traitement de l'HSV
Price ¹⁹⁵	2011	Pas traitement de l'HSV
Redd ¹⁹⁶	2015	Pas traitement de l'HSV
Reichman ¹⁹⁷	1982	Pas traitement de l'HSV
Reichman ¹⁹⁸	1983	Pas un ECR
Riddell ¹⁹⁹	2001	Pas traitement de l'HSV
Ruck ²⁰⁰	1991	Pas un ECR
Ruhnke-Forsbeck ²⁰¹	1985	Données manquantes
Sacks ²⁰²	1998	Phase I-II
Safrin ²⁰³	1991	Autre localisation
Saltzman ²⁰⁴	1994	Pas un ECR
Schacker ²⁰⁵	2002	Phase II
Selby ²⁰⁶	1989	Pas traitement de l'HSV
Seth ²⁰⁷	2003	Pas un ECR
Seth ²⁰⁸	2004	Pas traitement de l'HSV
Shepp ²⁰⁹	1985	Pas traitement de l'HSV
Shepp ²¹⁰	1985	Pas traitement de l'HSV
Shepp ²¹¹	1987	Pas traitement de l'HSV
Shupack ²¹²	1992	Pas un ECR

Skinner ²¹³	1983	Pas un ECR
Sperling ²¹⁴	2008	Pas un ECR
Spruance ²¹⁵	2001	Phase II
Steven ²¹⁶	1987	Données manquantes
Straus ²¹⁷	1988	Pas un ECR
Straus ²¹⁸	1989	Pas traitement de l'HSV
Straus ²¹⁹	1984	Pas un ECR
Straus ²²⁰	1983	Données manquantes
Syed ²²¹	1997	Pas un ECR
Tan ²²²	2010	Pas traitement de l'HSV
Tanton ²²³	2011	Pas traitement de l'HSV
Tanton ²²⁴	2011	Pas traitement de l'HSV
Theodoridis ²²⁵	1978	Pas un ECR
Tyring ²²⁶	2012	Phase II
Unknown ²²⁷	2003	Données manquantes
Unknown ²²⁸	1996	Données manquantes
Unknown ²²⁹	1996	Données manquantes
Unknown ²³⁰	1985	Données manquantes
Unknown ²³¹	1979	Pas un ECR
Van Wagener ²³²	2015	Pas traitement de l'HSV
Vonka ²³³	1995	Données manquantes
Vontver ²³⁴	1979	Pas un ECR
Vynograd ²³⁵	2000	Pas un ECR
Wade ²³⁶	1982	Autre localisation
Wade ²³⁷	1984	Pas traitement de l'HSV
Wald ²³⁸	2016	Phase II
Wald ²³⁹	1997	Pas traitement de l'HSV
Wald ²⁴⁰	1999	Pas un ECR
Walker ²⁴¹	1985	Pas un ECR
Warkentin ²⁴²	2002	Pas traitement de l'HSV
Weiss ²⁴³	2011	Pas traitement de l'HSV
Whitley ²⁴⁴	1984	Pas un ECR
Whitley ²⁴⁵	1984	Pas traitement de l'HSV
Yi ²⁴⁶	2013	Pas traitement de l'HSV
Zolfaghari ²⁴⁷	1997	Données manquantes

Abréviations : HSV : herpès simplex virus, ECR : essai clinique randomisé

Annexe 6. Risque de biais des guidelines (AGREE II score)

Figure 1. Qualité méthodologique des guidelines incluses



Domaine 1 : contexte et objectif, Domaine 2 : intervenants impliqués, Domaine 3 : rigueur dans le développement, Domaine 4 : clareté de la présentation, Domaine 5 : applicabilité, Domaine 6 : indépendance de l'éditeur.

AGREE II : Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II

Figure 2. Scores des guidelines incluses par domaine (AGREE II)

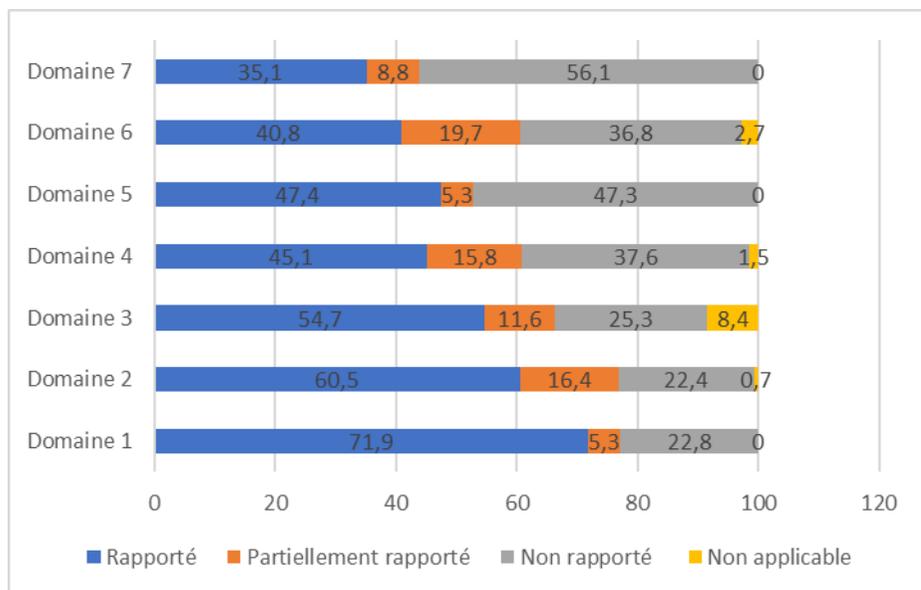
	Articles	Domaine 1 : contexte et objectif ^a	Domaine 2 : intervenants	Domaine 3 : développement	Domaine 4 : clareté de la présentation	Domain 5 : Applicabilité	Domain 6 : indépendance éditeur	Evaluation générale ^b
1	Canada 2021	61,1	61,1	70,8	72,2	50	58,3	4,5
2	Money 2027	72,2	27,8	54,2	72,2	20,8	33,3	3,5
3	Szenborn 2016	72,2	44,4	64,6	77,8	16,7	83,3	4
4	Lee 2019	83,3	16,7	16,7	77,8	16,7	0^c	3
5	Money 2008	55,6	27,8	27,1	55,6	16,7	0^c	2,5
6	ACOG 2020	83,3	55,6	70,8	83,3	29,2	58,3	4,5
7	Senat 2018	77,8	38,9	52,1	38,9^c	33,3	41,2	3,5
8	Milpied 2019	33,3^c	38,9	25	55,6	20,8	33,3	2,5
9	Milpied 2016	33,3^c	27,8	25	72,2	16,7	16,7	2^c
10	Henze 2022	83,3	55,6	75	83,3	29,2	66,7	5
11	Sindhuja 2021	69,4	11,1^c	22,9	72,2	14,6^c	16,7	3
12	SAPPG 2020	80,6	52,8	34,8	86,1	35,4	29,2	3,5
13	Ramos 2020	91,7	55,6	21,9^c	75	29,2	25	4
14	Patel 2017	88,9	52,8	83,3	83,3	29,2	100^d	5
15	CDC 2021	100^d	77,8	97,9	100^d	77,1	95,8	6
16	Johnston 2021	100^d	16,7	79,2	100^d	33,3	41,7	3
17	OMS 2021	100^d	80,6^d	100^d	100^d	93,8^d	95,8	6,5^d
18	Patel 2014	91,7	66,7	64,6	72,2	20,8	62,5	4,5
19	Nouvelle Zélande 2017	66,7	72,2	30,2	72,2	47,9	33,3	4
	Moyenne [SD]	76,0 [19,7]	46,4 [21,0]	53,5 [27,4]	76,3 [15,4]	33,2 [21,2]	46,9 [31,1]	3,9 [1,2]

^a score par domaine (%)

^b évaluation générale : 1 point = qualité méthodologique la plus faible , 7 = qualité méthodologique la plus élevée, ^c score le plus bas, ^d score le plus haut

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists, CDC : Center for disease control and prevention, DS : Déviation Standard, SAPPG : South Australian Perinatal Practice Guideline, OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Annexe 7. Score des guidelines incluses selon la grille RIGHT



Domaine 1 : Information générale, Domaine 2 : Résumé, Domaine 3 : Evidence/preuve, Domaine 4 : Recommandations, Domaine 5 : Critères de qualité, Domaine 6 : Source de financement, conflit d'intérêt, Domaine 7 : Autre information.

RIGHT: Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare

Annexe 8. Qualité méthodologique des revues systématiques/méta-analyses incluses

Figure 1. Evaluation méthodologique par AMSTAR 2 (Assessing the Methodological quality of SysTemAtic Reviews version II)

Etudes	AMSTAR 2																Total	Critical items	Overall quality
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Hollier, 2011, Etats-Unis ²⁶⁷	Non	Non	Non	Partiellement oui	Non	2	0,5/7	Critically low											
Liu, 2021, Chine ²⁶⁸	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	12	5/7	High
Lebrun-Vignes, 2007, France ²⁶⁹	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	10	3/7	Low
Sheffield, 2003, Etats-Unis ²⁷⁰	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	11	4/7	Moderate
Kongkaew, 2011, Thaïlande ²⁷¹	Non	Non	Non	Partiellement oui	Non	11,5	5,5/7	High											
Hollier, 2015, Etats-Unis ²⁷²	Non	Non	Non	Partiellement oui	Non	2,5	0,5/7	Critically low											
Heslop, 2016, Nouvelle-Zélande ²⁷³	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	15	7/7	High
Le Cleach, 2014, France ²⁷⁴	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	15	7/7	High
Hollier, 2008, Etats-Unis ²⁷⁵	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	11	5/7	High

	Non
	Partiellement oui
	Oui

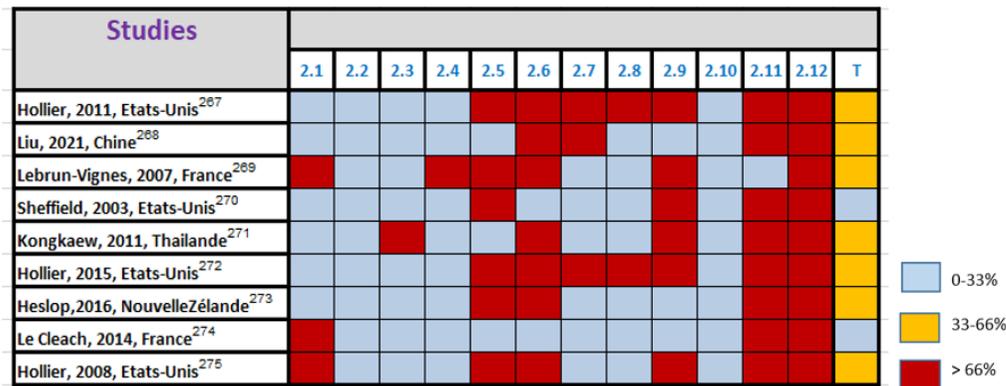
Figure 2. Scores des méta-analyses et revues systématiques selon PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

Figure 2.1. Ensemble des items de la grille PRISMA



Partie titre : item 1 ; Partie résumé : item 2 ; Partie Introduction : items 3 et 4 ; Partie méthode : items 5 à 15 ; Partie résultat : items 16 à 22 ; Partie Discussion : item 23 ; Partie autre information : items 24 à 27.

Figure 2.2. Item 2 portant sur le résumé, d'après la grille PRISMA



Partie titre : item 2.1 ; Partie résumé : item 2.2 ; Partie méthode : items 2.3 à 2.6 ; Partie résultat : items 2.7 et 2.8 ; Partie Discussion : items 2.9 à 2.10 ; Partie autre : items 2.11 et 2.12.

Figure 3. Scores des méta-analyses et revues systématiques selon ROBIS (Risk Of Bias in Systematic Reviews)

Revues	ROBIS																			A risque de biais	B Risque de biais	C Risque de biais	Risque de biais de la revue							
	Evaluation	Domaine 1					Domaine 2					Domaine 3					Domaine 4													
		1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	Risque de biais	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	Risque de biais	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	risque de biais					4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	Risque de biais
Hollier, 2011, Etats-Unis ²⁶⁷	Oui					faible						incertain							elevé							elevé				ELEVE
Liu, 2021, Chine ²⁶⁸	Oui					faible						faible							faible							faible				FAIBLE
Lebrun-Vignes, 2007, France ²⁶⁹	Oui					faible						incertain							faible							incertain				FAIBLE
Sheffield, 2003, Etats-Unis ²⁷⁰	Oui					incertain						faible							elevé							incertain				INCERTAIN
Konkaew, 2011, Thaïlande ²⁷¹	Oui					incertain						faible							faible							incertain				FAIBLE
Hollier, 2015, Etats-Unis ²⁷²	Oui					faible						incertain							elevé							elevé				ELEVE
Heslop, 2016, NouvelleZélande ²⁷³	Oui					faible						faible							faible							faible				FAIBLE
Le Cleach, 2014, France ²⁷⁴	Oui					faible						faible							faible							faible				FAIBLE
Hollier, 2008, Etats-Unis ²⁷⁵	Oui					faible						faible							faible							incertain				FAIBLE

	oui
	Partiellement oui
	Partiellement non
	Non
	Non applicable

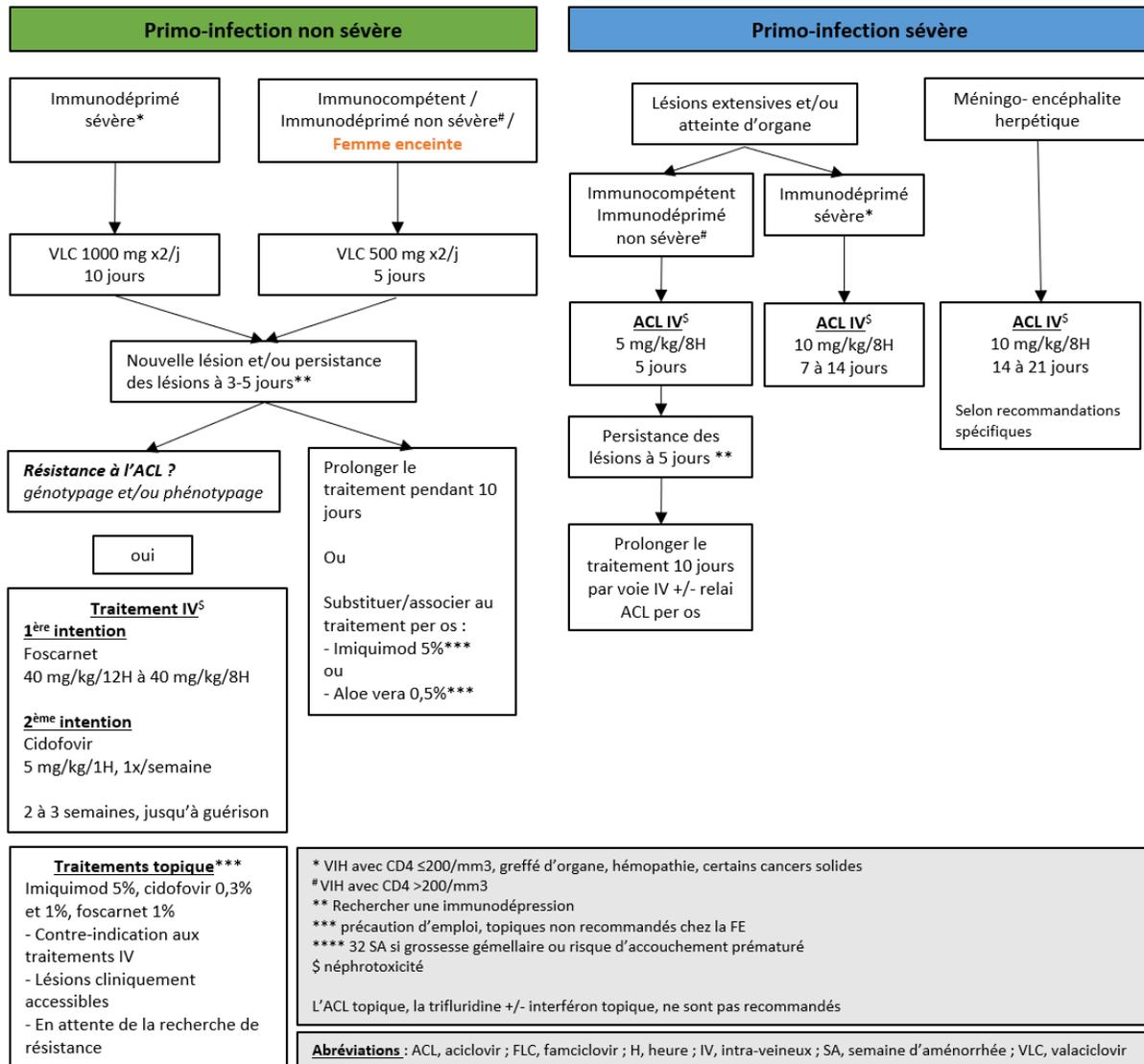
Annexe 9. Risque de biais des essais cliniques randomisés (Risk of Bias tool 2011 – Cochrane)

Essai	Randomisation	Répartition du traitement	Aveugle participant/soignant	Aveugle évaluateur(s)	Intention de traiter/perdu de vue	Rapport sélectif critère de jugement	Autres biais
Abudalu 2008 ²¹⁶							May/aud 2009 ³²⁵
Andrews 2006 ²¹⁷							Mendelson 1986 ³²⁶
Aoki 2006 ²¹⁸							Mertz 1984 ³²⁷
Bartlett 2008 ²¹⁹							Mertz 1988 ³²⁸
Barton 1986 ²⁸⁰							Mertz 1997 ³²⁹
Batchelor 1986 ²⁸¹							Mindel 1982 ³³⁰
Bierman 1981 ²⁸²							Mindel 1986 ³³¹
Blom 1986 ³⁸³							Mohseni 2017 ³³²
Bodsworth 1997 ²⁸⁴							Nagot 2007 ³³³
Bodsworth 2008 ²⁸⁵							Nilsen 1982 ³³⁴
Bodsworth 2009 ²⁸⁶							Ophir 1995 ³³⁵
Braig 2000 ²⁸⁷							Ouedraogo 2006 ³³⁶
Brocklehurst 1998 ²⁸⁸							Parker 1977 ³³⁷
Byson 1983 ²⁸⁹							Patel 1997 ³³⁸
Chosidow 2000 ²⁹⁰							Pazin 1987 ³³⁹
Conant 2002 ²⁹¹							Peacock 1988 ³⁴⁰
Corey 1982a ²⁹²							Relano 1998 ³⁴¹
Corey 1982b ²⁹³							Romanowski 2003 ³⁴²
Corey 1983 ²⁹⁴							Romanowski 2000 ³⁴³
Corey 1985 ²⁹⁵							1985 ³⁴⁴
Corey 2004 ²⁹⁶							Sacks 1988 ³⁴⁵
Cowan 2008 ²⁹⁷							Sacks 1990 ³⁴⁶
DeJesus 2003 ²⁹⁸							Sacks 1991 ³⁴⁷
Delany 2009 ²⁹⁹							Sacks 2004 ³⁴⁸
Diaz-Ritoma 1998 ³⁰⁰							Sacks 2005 ³⁴⁹
Douglas 1984 ³⁰¹							Salg 1999 ³⁵⁰
Eron 1987 ³⁰²							Schacker 1998 ³⁵¹
Fiddian 1982 ³⁰³							Scott 1995 ³⁵²
Fiddian 1983 ³⁰⁴							Scott 2002 ³⁵³
Fife 1997 ³⁰⁵							Sheffield 2006 ³⁵⁴
Fife 2006 ³⁰⁶							Silverstr 1982 ³⁵⁵
Fife 2007 ³⁰⁷							Sonka 1984 ³⁵⁶
Fife 2008 ³⁰⁸							Spruance 1996 ³⁵⁷
Goldberg 1993 ³⁰⁹							Spruance 2000 ³⁵⁸
Haisos 1985 ³¹⁰							Straus 1985 ³⁵⁹
Handsfeld 2007 ³¹¹							Syed 1996 ³⁶⁰
Kaplowitz 1991 ³¹²							Syed 1998 ³⁶¹
Kinghorn 1985 ³¹³							Thin 1985 ³⁶²
Kinghorn 1986a ³¹⁴							Tobian 2013 ³⁶³
Kinghorn 1986b ³¹⁵							Tying 1998 ³⁶⁴
Kinghorn 1992 ³¹⁶							Tying 2003 ³⁶⁵
Kuhls 1986 ³¹⁷							Vonau 2001 ³⁶⁶
Lai 2000 ³¹⁸							Wald 1994 ³⁶⁷
Lazarus 1999 ³¹⁹							Wald 2002 ³⁶⁸
Lebwohl 1991 ³²⁰							Wald 2006 ³⁶⁹
Leone 2002 ³²¹							Wald 2014 ³⁷⁰
Leone 2009 ³²²							Wallin 1985 ³⁷¹
Levin 1989 ³²³							Warren 2004 ³⁷²
Marrens 2009 ³²⁴							Watts 2003 ³⁷³

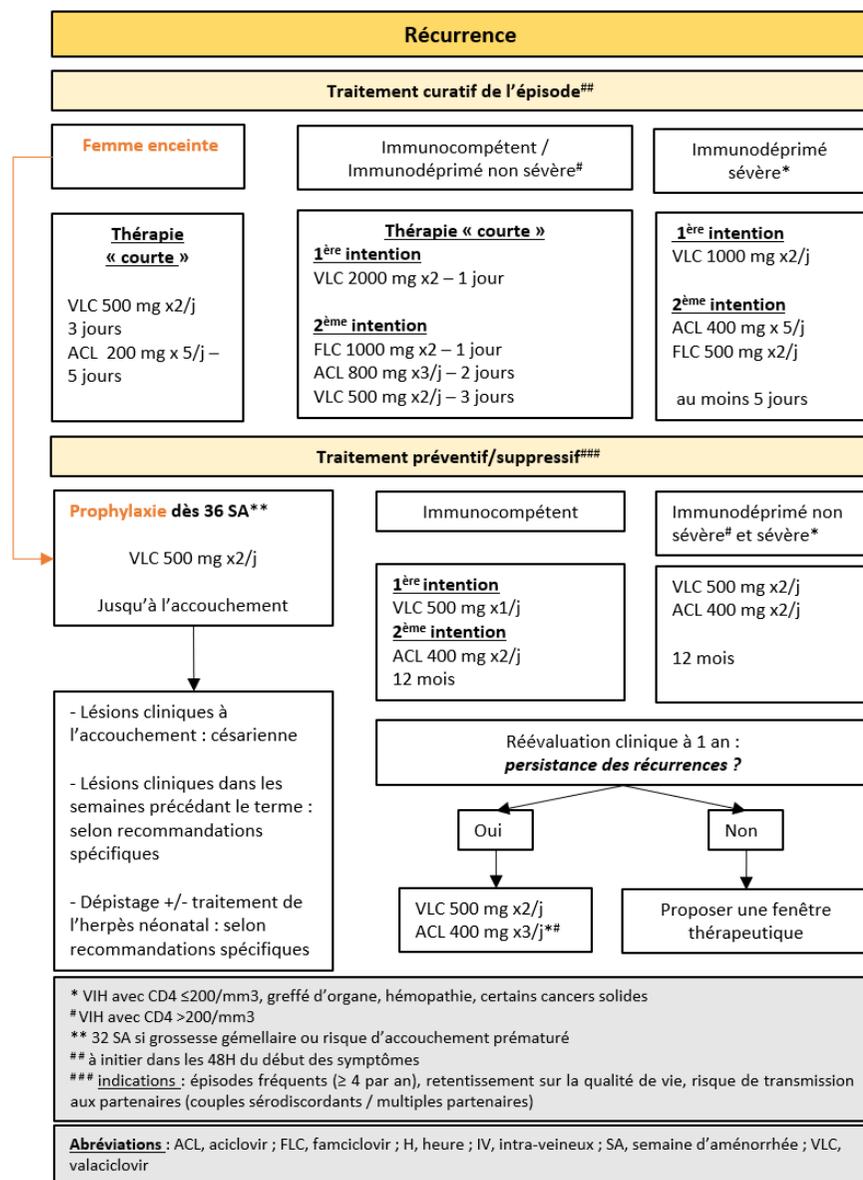
Risque de biais faible	Risque de biais intermédiaire	Risque de biais élevé
------------------------	-------------------------------	-----------------------

Annexe 10. Algorithme proposé par le groupe de travail : Quelle est la prise en charge thérapeutique de l'herpès génital chez l'adulte, l'immunodéprimé et la femme enceinte ?

A. Primo-infection



B. Récurrence



Références bibliographiques

1. American academy of family physicians. Information from your family doctor. Herpes during pregnancy-what it means, what to expect. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1143.
2. American academy of family physicians. Information from your family doctor. Genital herpes: what you should know. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1541-2.
3. Abad CL, Razonable RR. Treatment of alpha and beta herpesvirus infections in solid organ transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 93-110.
4. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1489-98.
5. ACOG practice bulletin. Management of herpes in pregnancy. Number 8 October 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2000; 68: 165-73.
6. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 57, November 2004. Gynecologic herpes simplex virus infections. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1111-8.
7. National guideline for the management of genital herpes. Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases). *Sex Transm Infect* 1999; 75(Suppl 1): 24-8.
8. Allen U. Current management of Herpes simplex infection in pregnant women and their newborn infants: What's hot and what's not. *Paediatr Child Health* 2003; 8: 339-42.
9. Upton Allen. Current management of herpes simplex virus infection in pregnant women and their newborn infants. *Paediatr Child Health* 2006; 11: 363-8.
10. Management of cutaneo-mucosal herpes in immunocompetent patients (ocular manifestations excluded). *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2002; 31: 363-70.
11. Management of cutaneomucosal herpes in the immunocompetent patient (excepting ocular manifestations) Short text--Société Française de Dermatologie with the participation of l'ANAES. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002; 103: 87-95.
12. Guidelines (brief text): Management of cutaneo-mucosal herpes in the immunocompetent patient (ocular manifestations excluded). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32: 58-67.
13. Anselem O. Management of pregnant women with recurrent herpes. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists, Obstetricians (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 677-90.
14. Baker DA. The use of antiviral medications in the treatment of herpes simplex virus infections of women. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 227-33.
15. Baker DA. Antiviral therapy for genital herpes in nonpregnant and pregnant women. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 243-8.
16. Balfour Jr HH, Benson C, Braun J, et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 254-60.
17. Barton S, Brown D, Cowan FM, et al. National guideline for the management of genital herpes. *Sex Transm Infect* 1999; 75(Suppl 1): 24-8.
18. Barton SE, Ebel CW, Kirchner JT, Mertz GJ. The Clinical Management of Recurrent Genital Herpes: Current Issues and Future Prospects. *Herpes* 2002; 9: 15-20.
19. Barton S, Celum C, Schacker TW. Consensus article - IHMF® management recommendations: The role of anti-HSV therapeutics in the HIV-infected host and in controlling the HIV epidemic. *Herpes* 2005; 12: 15-22.
20. Biro FM. New developments in diagnosis and management of adolescents with sexually transmitted disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 451-5.
21. Bossi P. Genital herpes: epidemiology, transmission, clinic, asymptomatic viral excretion, impact on other sexually transmitted diseases, prevention, and treatment. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 477-93.
22. Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, et al. Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2020; 107: 1-6.
23. Brocklehurst P, Roberts T. Should aciclovir prophylaxis be used in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection? How to use a clinical decision analysis. *Genitourin Med* 1997; 73: 314-9.
24. Brown ZA. Genital herpes complicating pregnancy. *Dermatol Clin* 1998; 16: 805-10.
25. Genital herpes and HPV infection: Latest treatment guidelines from the CDC. *Consultant* 2002; 42: 1032-6.
26. Latest CDC guidelines on treating sexually transmitted diseases: Part 2, viral (excluding HIV) infections. *Consultant* 1998; 38: 1275-83.
27. 1985 STD treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 707-26.
28. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: Double trouble. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 447-53.
29. Chosidow O, Lebrun-Vignes B. Local treatments using antiviral and non-antiviral drugs for herpes facialis and genitalis (excluding pregnant females and neonates at risk). *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 635-45.
30. Corey L, McCutchan JA, Ronald AR, Handsfield HH. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of genital infections due to herpes simplex virus. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1992; 15(Suppl 1): 99-107.
31. Cornish E, Clarke E, Gahir J, Rees J, Patel R. Risk to patients, risk to clinicians: a three-site audit of the documentation of counselling in first episode genital herpes. *Int J STD AIDS* 2020; 31: 1212-4.
32. Deko OA, Pakozdi A, Evans DTP, Jaleel H. Long-term suppressive therapy for herpes simplex - An audit. *Int J STD AIDS* 2009; 20: 138-9.
33. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737-63.
34. Fish EN, Banerjee K, Stebbing N. Efficacy of consensus interferon alpha against HSV-2 infections. *Antiviral Res* 1985; (Suppl 1): 191-7.
35. Freedman JM, Gacicia K. Management and treatment of genital herpes. A practical approach to patient care. *Adv Nurse Pract* 2002; 10: 71-4, 80.
36. Guillaume JC. Antiviral and non-antiviral general treatments for oro-facial and genital herpes (pregnancy and neonates excluded). *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 625-34.
37. Heggarty E, Sibiude J, Mandelbrot L, Vauloup-Fellous C, Picone O. Genital herpes and pregnancy: Evaluating practices and knowledge of French health care providers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 249: 84-91.
38. Toward the rational management of herpes infection in pregnant women and their newborn infants. *Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 1992; 146: 1557-60, 1563-6.
39. Jones CA, Isaacs D. Management of herpes simplex virus infections. *Curr Paediatr* 2004; 14: 131-6.

40. Lafferty W. Genital herpes. Recommendations for comprehensive care. *Postgrad Med* 1988; 83: 157–60, 163–5.
41. Lecat M. Cutaneomucosal herpes in immunocompetent pregnant women. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 523–32.
42. Leung DT, Sacks SL. Current recommendations for the treatment of genital herpes. *Drugs* 2000; 60: 1329–52.
43. Long K, Long R. Oral acyclovir: current recommendations for treatment. *Nurse Pract Forum* 1992; 3: 126–7.
44. Mahmudov FR. The main principles of clinical practice guidance on rational diagnostic, treatment and prophylaxis of relapsing genital herpes. *Dermatol Klin* 2009; 11: 46–8.
45. Malkin J-E. Human herpesviruses, HIV, vaccinations and multiple sclerosis. *Herpes* 2005; 12: 3.
46. Mandell GL, Alexander ER, Arndt KA. Guidelines for sexually transmitted diseases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 589–605.
47. Mark H, Jordan ET, Cruz J, Warren N. What's New in Sexually Transmitted Infection Management: Changes in the 2010 Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57: 276–84.
48. McClain N, Cheung K, Girardet R, Lahoti S, McNeese M. Screening and treatment of sexually transmitted diseases Part 2: trichomonas, human papillomavirus infection, and genital herpes simplex virus. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract* 2000; 14: 130–2.
49. McKinzie J. Sexually transmitted diseases. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19: 723–44.
50. Milpied B, Janier M, Derancourt C, Verret JL, Caumes E, Bouscarat F. Genital herpes. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 28–30.
51. Money D, Steben M, Wong T, et al. Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 514–9.
52. Money D, Steben M. No. 207-Genital Herpes: Gynaecological Aspects. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2017; 39: e105–11.
53. Neumann HH. Genital infections: Some practical guidelines. *Conn Med* 1978; 42: 713–4.
54. Oakeshott P, Hay P. Genital herpes. *BMJ* 2002; 324: 1076.
55. Patel R, Barton SE, Brown D, et al. European guideline for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2001; 12(Suppl 3): 34–9.
56. Patel R, Alderson S, Geretti A, et al. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 1–10.
57. Patel R. Genital herpes. *Medicine (Baltimore)* 2010; 38: 276–80.
58. Patel R. Progress in meeting today's demands in genital herpes: An overview of current management. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl 1): S47–56.
59. Picone O. Genital herpes and pregnancy: Epidemiology, clinical manifestations, prevention and screening. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetrician (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 642–54.
60. Preboth M. ACOG Practice Bulletin on management of herpes in pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61: 556–61.
61. Rahier J-F, Moreels T, De Munter P, D'Haens G. Prevention of opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease and implications of the ECCO consensus in Belgium. *Acta Gastro-Enterol Belg* 2010; 73: 41–5.
62. Ramaswamy M, Geretti AM. Interactions and management issues in HSV and HIV coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5: 231–43.
63. Reusser P. Management of viral infections in immunocompromised cancer patients. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 374–8.
64. Rogers M. Herpes simplex virus infection: Clinical presentations in children. *Mod Med Aust* 1998; 41: 44–50.
65. Saiag P, Andouche L, Braig S, et al. Guidelines: Short version. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 469–76.
66. Sananès N. Management of pregnant women with first episode of genital herpes. Guidelines for clinical practice from the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 664–76.
67. Sandhaus S. Genital herpes in pregnant and nonpregnant women. *Nurse Pract* 2001; 26: 15–6, 21–2, 25–7.
68. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2015; 94: 1441–50.
69. Say PJ. Therapeutic recommendations for common sexually transmitted diseases; part 2. *N Z Med J* 1993; 106: 311–3.
70. Scott LL. Perinatal herpes: current status and obstetric management strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 827–32.
71. Sénat MV, Anselem O, Picone O, et al. Prevention and management of herpes infection during pregnancy and delivery: Recommendations for clinical practice - Text of recommendations (short text). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 705–14.
72. Sheaves C. Sexually transmitted infection updates: Recommendations from the CDC. *Nurse Pract* 2012; 37: 43–6.
73. Shi L, Wang H, Chen K, et al. Chinese guidelines on the clinical application of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in dermatology (2021 edition). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 35.
74. Sibony O. Antiviral and non-antiviral local and general treatments for herpes in the pregnant woman (including prevention of mother-infant transmission): alternative propositions. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 652–4.
75. Stanberry LR, Rosenthal SL. Genital herpes simplex virus infection in the adolescent: Special considerations for management. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 291–7.
76. Stephenson-Famy A, Gardella C. Herpes simplex virus infection during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 601–14.
77. J Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757–70.
78. Tétrault I, Boivin G. Recent advances in management of genital herpes. *Can Fam Physician* 2000; 46: 1622–9.
79. Zaid S, Beauchet A, Saiag P. Impact on the professional practices of French dermatologists of the 2001 consensus conference on the care of immunocompetent patients with cutaneous or mucous membrane herpes infection. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 749–53.
80. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phytother Res* 2018; 32: 811–22.
81. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: Status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *Virol J* 2009; 6.
82. Beyar-Katz O, Bitterman R, Zuckerman T, Ofran Y, Yahav D, Paul M. Anti-herpesvirus prophylaxis, pre-emptive treatment or no treatment in adults undergoing allogeneic transplant for haematological disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 26: 189–98.
83. Cañón M, Manrique M, Ibáñez M, Caicedo L, Grillo-Ardila CF. Episodic therapy for recurrent genital herpes in non-immunocompromized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015.

84. Corey L, Bodsworth N, Mindel A, Patel R, Schacker T, Stanberry L. An update on short-course episodic and prevention therapies for herpes genitalis. *Herpes* 2007; 14(Suppl 1): 5A-11A.
85. David CV, Nguyen H, Goldenberg G. Imiquimod: A review of off-label clinical applications. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1300-6.
86. Heslop R, Jordan V, Trivella M, Papastamopoulos V, Roberts H. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013.
87. Ho DY, Enriquez K, Multani A. Herpesvirus Infections Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am* 2020; 34: 311-39.
88. Jungmann EMA. Genital herpes. *BMJ Clin Evid* 2007; 2007.
89. Leflore S, Anderson PL, Fletcher CV. A risk-benefit evaluation of aciclovir for the treatment and prophylaxis of herpes simplex virus infections. *Drug Saf* 2000; 23: 131-42.
90. Loveless M, Sacks SL, Harris JRW. Famciclovir in the management of first-episode genital herpes. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6(Suppl 1): S12-6.
91. Martinez V, Caumes E, Chosidow O. Treatment to prevent recurrent genital herpes. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 42-8.
92. Matyash V, Grynevych O, Broun T. Proteflazid®: treatment of herpesvirus and mixed infections. Meta-analysis of clinical trials results. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek* 2018; 44: 236-47.
93. Oshun PO, Oduyebo OO, Ogunsola FT. The effects of antiviral therapy of genital herpes in HIV-infected individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
94. Rocha MP, Amorim JM, Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS. Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol* 2022; 287.
95. Sheffield JS, Hollier LM, Stuart GS, Wendel Jr GD, Braig S. Acyclovir in late pregnancy reduces HSV recurrence, viral shedding, and cesarean delivery for HSV - Meta-analysis. *Evid-Based Obstet Gynecol* 2004; 6: 8-9.
96. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E, et al. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2009; 45: 3131-48.
97. Zhu F, Zhang J, Feng J, Yang H. Hospital risk management of cutaneous herpes simplex virus infection. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 730-3.
98. Abeles JH. Inosiplex in recurrent herpes simplex infection. *Lancet Lond Engl* 1982; 2: 926.
99. Amsterdam JD, Maislin G, Hooper MB. Suppression of herpes simplex virus infections with oral lithium carbonate--a possible antiviral activity. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1070-5.
100. Amsterdam JD, Maislin G, Potter L, Giuntoli R. Reduced rate of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 343-7.
101. Anderson H, Scarffe JH, Sutton RNP. Oral acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus in non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia patients receiving remission induction chemotherapy. A randomised double blind, placebo controlled trial. *Br J Cancer* 1984; 50: 45-9.
102. Baeten JM, McClelland RS, Corey L, et al. Vitamin A supplementation and genital shedding of herpes simplex virus among HIV-1-infected women: A randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2004; 189: 1466-71.
103. Baggaley RF, Griffin JT, Chapman R, et al. Estimating the public health impact of the effect of herpes simplex virus suppressive therapy on plasma HIV-1 viral load. *AIDS Lond Engl* 2009; 23: 1005-13.
104. Baker DA. Long-term suppressive therapy with acyclovir for recurrent genital herpes. *J Int Med Res* 1994; 22(Suppl 1): 24A-31A.
105. Baker DA, Blythe JG, Kaufman R, Hale R, Portnoy J. One-year suppression of frequent recurrences of genital herpes with oral acyclovir. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 84-7.
106. Bierman SM. Double-blind cross-over study of levamisole as immunoprophylaxis for recurrent herpes proies. *Cutis* 1978; 21: 352-4.
107. Blough HA. Topical 2-deoxy-D-glucose for herpes simplex. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 422-3.
108. Bolla K, DeMaubeuge J, Liden S, Bonerandi J, Sundal E. Treatment of genital herpes simplex infections with thymopentin: A double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunother* 1988; 4: 219-27.
109. Bowman CA, Woolley PD, Herman S, Clarke J, Kinghorn GR. Asymptomatic herpes simplex virus shedding from the genital tract whilst on suppressive doses of oral acyclovir. *Int J STD AIDS* 1990; 1: 174-7.
110. Brown D. Oral famciclovir for recurrent genital herpes. *J Fam Pract* 1996; 43: 341-2.
111. Bryson Y, Dillon M, Lovett M, Bernstein D, Garratty E, Sayre J. Treatment of first episode genital HSV with oral acyclovir: long term follow-up of recurrences. A preliminary report. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47: 70-5.
112. Byrne MA, Lawrence AG, Walker GD, et al. Suppression of recurrent genital herpes by inosine pranobex: Effects of episodic and continuous treatment. *Curr Ther Res - Clin Exp* 1988; 43: 681-8.
113. Caspi A, Rotella C, Luks-Golger D. Cidofovir topical gel. *P T* 1998; 23: 144-151.
114. Celum C, Wald A, Lingappa JR, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010; 362: 427-39.
115. Celum C, Hong T, Cent A, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition among HIV-1-infected adults treated with Tenofovir disoproxil fumarate as part of combination antiretroviral therapy: Results from the ACTG A5175 PEARLS study. *J Infect Dis* 2017; 215: 907-10.
116. Chang TW, Fiumara N, Weinstein L. Genital herpes: Treatment with methylene blue and light exposure. *Int J Dermatol* 1975; 14: 69-71.
117. Chang TW, Fiumara N. Treatment with levamisole of recurrent herpes genitalis. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 13: 809-12.
118. Chou S, Gallagher JG, Merigan TC. Controlled clinical trial of intravenous acyclovir in heart-transplant patients with mucocutaneous herpes simplex infections. *Lancet Lond Engl* 1981; 1: 1392-4.
119. Clewell A, Barnes M, Endres JR, Ahmed M, Ghambeer DKS. Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and hypericum perforatum on patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 209-15.
120. Clive D, Corey L, Reichman RC, Davis LG, Hozier JC. A double-blind, placebo-controlled cytogenetic study of oral acyclovir in patients with recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1991; 164: 753-7.
121. Collins S. HSV-2 suppression reduces HIV and HSV shedding. *GMHC Treat Issues Gay Mens Health Crisis Newsl Exp AIDS Ther* 2005; 19: 11.
122. Corey L, Reeves WC, Chiang WT, et al. Ineffectiveness of topical ether for the treatment of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1978; 299: 237-9.
123. De Luca C, Kharaeva Z, Raskovic D, Pastore P, Luci A, Korkina L. Coenzyme Q10, vitamin E, selenium, and methionine in the treatment of chronic recurrent viral mucocutaneous infections. *Nutrition* 2012; 28: 509-14.
124. DiGiovanna JJ, Blank H. Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis. *Arch Dermatol* 1984; 120: 48-51.
125. Donatini B. Prevention of recurrence of herpes virus infection with *Ganoderma lucidum* plus *Coriolus versicolor*. *Phytotherapie* 2010; 8: 259-60.

126. Eron LJ, Harvey L, Gleason J. Topically applied vidarabine sodium phosphate in genital herpes infection. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 801–5.
127. Fife KH, Meng T-C, Ferris DG, Liu P. Effect of resiquimod 0.01% gel on lesion healing and viral shedding when applied to genital herpes lesions. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 477–82.
128. Frenkel L, Pineda E, Garratty E, Fall H, Dillon M, Bryson Y. A prospective study of the effects of acyclovir treatment on the HSV-2 lymphoproliferative response of persons with frequently recurring HSV-2 genital infections. *J Infect Dis* 1989; 159: 845–50.
129. Fuchs J, Celum C, Wang J, et al. Clinical and Virologic Efficacy of Herpes Simplex Virus Type 2 Suppression by Acyclovir in a Multicontinent Clinical Trial. *J Infect Dis* 2010; 201: 1164–8.
130. Glezerman M, Lunenfeld E, Cohen V, et al. Placebo-controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes. *Lancet Lond Engl* 1988; 1: 150–2.
131. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, et al. Oral acyclovir prophylactic treatment of herpes simplex infection after bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(Suppl B): 161–7.
132. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, et al. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet Lond Engl* 1983; 2: 706–8.
133. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, et al. Use of acyclovir in the prevention of herpes infections after allogenic bone marrow grafts. *Rev Fr Transfus Immunohematol* 1984; 27: 391–6.
134. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Genital herpes. *N Engl J Med* 2016; 375: 666–74.
135. Goldberg CB. Controlled trial of "InterVir-A" in herpes simplex virus infection. *Lancet Lond Engl* 1986; 1: 703–6.
136. Goldberg LH, Kaufman R, Conant MA, et al. Episodic twice-daily treatment for recurrent genital herpes. *Am J Med* 1988; 85: 10–3.
137. Graham RM, James MP, Bennett S. Low concentration zinc sulphate solution in the management of recurrent herpes simplex infection. *Br J Dermatol* 1985; 112: 123–4.
138. Griffith RS, Walsh DE, Myrmeil KH, Thompson RW, Behforooz A. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis. *Dermatologica* 1987; 175: 183–90.
139. Grossberg AL, Gaspari AA. Topical antineoplastic agents in the treatment of mucocutaneous diseases 2011; 40: 71–82.
140. Grossman JH 3rd, Thonnard-Neumann E. Topical heparin for recurrent genital herpes simplex virus infections. A proposed model for subsequent therapeutic trials. *J Reprod Med* 1985; 30: 675–6.
141. Gupta R, Wald A, Krantz E, et al. Valacyclovir and acyclovir for suppression of shedding of herpes simplex virus in the genital tract. *J Infect Dis* 2004; 190: 1374–81.
142. Hanna IM, Prentice HG, Blacklock HA, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *Br Med J Clin Res Ed* 1983; 287: 384–8.
143. Hardy WD. Foscarnet treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome: preliminary results of a controlled, randomized, regimen-comparative trial. *Am J Med* 1992; 92: 30–35.
144. Hatcher VA, Friedman-Kien AE, Marcus EL, Klein RJ. Arabinosyladenine monophosphate in genital herpes: a double-blind, placebo-controlled study. *Antiviral Res* 1982; 2: 283–90.
145. Hellgren L, Hermann LS. Tromantadine hydrochloride in the treatment of herpes simplex. Results of a double-blind therapeutic trial and an open prophylactic investigation. *Dermatologica* 1983; 167: 267–72.
146. Hovi T, Hirvimies A, Stenvik M, Vuola E, Pippuri R. Topical treatment of recurrent mucocutaneous herpes with ascorbic acid-containing solution. *Antiviral Res* 1995; 27: 263–70.
147. Iraj F, Faghihi G. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of two strengths of topical zinc sulfate solution against recurrent herpes simplex. *Arch Iran Med* 2003; 6: 13–5.
148. Jirasiritham S, Sumethkul V, Chiewsilp P, Gojaseni P. Prevention of recurrent herpes infection after renal transplantation by low-dose oral acyclovir. *Transplant Proc* 1994; 26: 2125–6.
149. Jose DG, Minty CC. Levamisole in patients with recurrent herpes infection. *Med J Aust* 1980; 2: 390–4.
150. Kalimo KOK, Joronen IA, Havu VK. Failure of oral inosiplex treatment of recurrent herpes simplex virus infections. *Arch Dermatol* 1983; 119: 463–7.
151. Karim SSA, Karim QA, Kharsany ABM, et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 530–9.
152. Kaufman RH, Adam E, Mirkovic RR, Melnick JL, Young RL. Treatment of genital herpes simplex virus infection with photodynamic inactivation. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 861–9.
153. Khemis A, Duteil L, Tillet Y, Dereure O, Ortonne JP. Evaluation of the activity and safety of CS21 barrier genital gel® compared to topical aciclovir and placebo in symptoms of genital herpes recurrences: a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2014; 28: 1158–64.
154. Kinghorn GR. Topical acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex virus infections. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47: 58–62.
155. Kroon S, Petersen CS, Andersen LP, Rasmussen LP, Vestergaard BF. Oral acyclovir suppressive therapy in severe recurrent genital herpes. A double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Dan Med Bull* 1989; 36: 298–300.
156. Lalezari J, Schacker T, Feinberg J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1997; 176: 892–8.
157. Langley RG. Famciclovir for the treatment of recurrent genital and labial herpes lesions. *Skin Ther Lett* 2005; 10: 5–7.
158. Laskin OL, Saral R, Burns WH, Angelopoulos CM, Lietman PS. Acyclovir concentrations and tolerance during repetitive administration for 18 days. *Am J Med* 1982; 73: 221–4.
159. Lassus A, Bergelin I, Paloranta A, Rinne E, Eskelinen A, Salla K. Efficacy of interferon and placebo in the treatment of recurrent genital herpes: A double-blind trial. *Sex Transm Dis* 1987; 14: 185–90.
160. Lassus A, Dahlgren A, Linnavuori K. Genivir (DIP-253) 1% cream versus placebo cream in the treatment of recurrent genital herpes: a double-blind study. *Int J STD AIDS* 1990; 1: 18–20.
161. Leone P, Warren T, Hamed K, Fife K, Wald A. Famciclovir reduces viral mucosal shedding in HSV-seropositive persons. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 900–7.
162. Leung DT, Henning PA, Wagner EC, et al. Inadequacy of plasma acyclovir levels at delivery in patients with genital herpes receiving oral acyclovir suppressive therapy in late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2009; 31: 1137–43.
163. Lim KB, Doraisingam S, Thirumoorthy T, Lee CT, Ling AE, Tan T. Foscarnet (phosphonoformate sodium) in the treatment of recurrent male genital herpes. *Ann Acad Med Singapore* 1986; 15: 617–22.
164. Lingappa JR, Baeten JM, Wald A, et al. Daily acyclovir for HIV-1 disease progression in people dually infected with HIV-1 and herpes simplex virus type 2: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2010; 375: 824–33.
165. Mark KE, Corey L, Meng T-C, et al. Topical resiquimod 0.01% gel decreases herpes simplex virus type 2 genital

- shedding: A randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2007; 195: 1324–31.
166. Marks R, Koutts J. Topical treatment of recurrent herpes simplex with cytosine arabinoside. *Med J Aust* 1975; 1: 479–80.
167. Marrazzo JM, Rabe L, Kelly C, et al. Tenofovir Gel for Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Acquisition: Findings From the VOICE Trial. *J Infect Dis* 2019; 219: 1940–7.
168. Martin WJ, Stoneburner J. Symptomatic relief of herpetic skin lesions utilizing an energy-based approach to healing. *Exp Mol Pathol* 2005; 78: 131–4.
169. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes. *Am J Med* 1988; 85: 20–5.
170. McConnell J. New hope for genital herpes treatment. *Lancet* 2001; 357: 1185.
171. McCune MA, Perry HO, Muller SA, O'Fallon WM. Treatment of recurrent herpes simplex infections with L-lysine monohydrochloride. *Cutis* 1984; 34: 366–73.
172. Mertz GJ, Jones CC, Mills J, et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *Jama* 1988; 260: 201–6.
173. Meyers JD, Wade JC, Mitchell CD, et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1982; 73: 229–35.
174. Milch PO, Monheit AG, Rochelson BL, Metz G, Baker DA. Failure of ibuprofen in treatment of herpes genitalis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 399–400.
175. Mindel A, Faherty A, Carney O, Patou G, Freris M, Williams P. Dosage and safety of long-term suppressive acyclovir therapy for recurrent genital herpes. *Lancet Lond Engl* 1988; 1: 926–8.
176. Mindel A, Carney O, Sonnex C, Freris M, Patou G, Williams P. Suppression of frequently recurring genital herpes: acyclovir v inosine pranobex. *Genitourin Med* 1989; 65: 103–5.
177. Mindel A, Kinghorn G, Allason-Jones E, et al. Treatment of first-attack genital herpes--acyclovir versus inosine pranobex. *Lancet Lond Engl* 1987; 1: 1171–3.
178. Mindel A. Comparative studies of inosine pranobex and acyclovir. *Am J Med* 1988; 85: 7–9.
179. Mitchell CD, Bean B, Gentry SR, Groth KE, Boen JR, Balfour Jr HH. Acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex infections in immunocompromised patients. *Lancet* 1981; 1: 1389–92.
180. Mostow SR, Mayfield JL, Marr JJ, Drucker JL. Suppression of recurrent genital herpes by single daily dosages of acyclovir. *Am J Med* 1988; 85: 30–3.
181. Mugwanya K, Baeten JM, Mugo NR, Irungu E, Ngure K, Celum C. High-dose valacyclovir HSV-2 suppression results in greater reduction in plasma HIV-1 levels compared with standard dose acyclovir among HIV-1/HSV-2 coinfecting persons: a randomized, crossover trial. *J Infect Dis* 2011; 204: 1912–7.
182. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: A randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2013; 208: 1366–74.
183. Nahmias A, Kerrick G, Keyserling HL, et al. Patient-initiated therapy for recurrent genital herpetic infections. *Am J Med* 1982; 73: 342–6.
184. Nunes O da S, Pereira R de S. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: comparison with Acyclovir. *J Pineal Res* 2008; 44: 373–8.
185. Orłowski RZ, Mills SR, Hartley EE, et al. Oral valacyclovir as prophylaxis against herpes simplex virus reactivation during high dose chemotherapy for leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 2215–9.
186. Orozco-Topete R, Sierra-Madero J, Cano-Dominguez C, et al. Safety and efficacy of Virend for topical treatment of genital and anal herpes simplex lesions in patients with AIDS. *Antiviral Res* 1997; 35: 91–103.
187. Oxford JS. Inhibition of herpes virus by a new compound--acyclic guanosine. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 333–4.
188. Oxman M. The clinical evaluation of photodynamic inactivation for the therapy of recurrent Herpes simplex virus infections. *Photochem Photobiol* 1977; 25: 343–4.
189. Palmieri G, Ambrosi G, Ferraro G, Agrati AM, Palazzini E. Clinical and immunological evaluation of oral ribavirin administration in recurrent herpes simplex infections. *J Int Med Res* 1987; 15: 264–75.
190. Petersen CS, Weismann K, Avnstorp C, Rasmussen LP, Fogh H, Tikjob G. Topical tromantadine in the treatment of genital herpes. *Dan Med Bull* 1993; 40: 506–7.
191. Pettersson E, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, Ahonen J. Acyclovir and renal transplantation. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47: 145–8.
192. Pettersson E, Hovi T, Ahonen J, et al. Prophylactic oral acyclovir after renal transplantation. *Transplantation* 1985; 39: 279–81.
193. Plummer ML, Watson-Jones D, Lees S, et al. A qualitative study of participant adherence in a randomized controlled trial of herpes suppressive therapy for HIV prevention in Tanzania. *AIDS Care* 2010; 22: 499–508.
194. Prentice HG. Use of acyclovir for prophylaxis of herpes infections in severely immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(Suppl B): 153–9.
195. Price CF, Tyssen D, Sonza S, et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One* 2011; 6: e24095.
196. Redd AD, Newell K, Patel EU, et al. Decreased monocyte activation with daily acyclovir use in HIV-1/HSV-2 coinfecting women. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 485–8.
197. Reichman RC, Ginsberg M, Barrett-Connor E. Controlled trial of oral acyclovir in the therapy of recurrent herpes simplex genitalis. A preliminary report. *Am J Med* 1982; 73: 338–41.
198. Reichman RC, Badger GJ, Guinan ME, et al. Topically administered acyclovir in the treatment of recurrent herpes simplex genitalis: a controlled trial. *J Infect Dis* 1983; 147: 336–40.
199. Riddell, Kay P. LA, Pinching AJ, Hill S, et al. A phase III study of recombinant human interferon gamma to prevent opportunistic infections in advanced HIV disease. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 789–97.
200. Ruck FE, Banks A, Munday PE, Kross RD. Treatment of genital herpes with chlorous acid releasing gel. *Genitourin Med* 1991; 67: 431.
201. Ruhnke-Forsbeck M. Genital herpes: oral treatment with acyclovir. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47: 63–6.
202. Sacks SL, Shafran SD, Diaz-Mitoma F, et al. A multicenter phase I/II dose escalation study of single-dose cidofovir gel for treatment of recurrent genital herpes. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2996–9.
203. Safran S, Crumpacker C, Chatis P, et al. A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 551–5.
204. Saltzman R, Jurewicz R, Boon R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2454–7.
205. Schacker TW, Conant M, Thoming C, et al. Imiquimod 5-percent cream does not alter the natural history of recurrent herpes genitalis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3243–8.
206. Selby PJ, Powles RL, Easton D, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after

- allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989; 59: 434–8.
207. Seth AK, Misra A, Umrigar D, Vora N. Role of acyclovir gel in herpes simplex: clinical implications. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2003; 9: 193–8.
208. Seth AK, Misra A, Umrigar D. Topical liposomal gel of idoxuridine for the treatment of herpes simplex: pharmaceutical and clinical implications. *Pharm Dev Technol* 2004; 9: 277–89.
209. Shepp DH, Dandliker PS, Flournoy N, Meyers JD. Once-daily intravenous acyclovir for prophylaxis of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 389–95.
210. Shepp DH, Newton BA, Dandliker PS, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in immunocompromised marrow transplant recipients. *Ann Intern Med* 1985; 102: 783–5.
211. Shepp DH, Dandliker PS, Flournoy N, Meyers JD. Sequential intravenous and twice-daily oral acyclovir for extended prophylaxis of herpes simplex virus infection in marrow transplant patients. *Transplantation* 1987; 43: 654–8.
212. Shupack J, Stiller M, Davis I, Kenny C, Jondreau L. Topical alpha-interferon ointment with dimethyl sulfoxide in the treatment of recurrent genital herpes simplex. *Dermatology* 1992; 184: 40–4.
213. Skinner GR. Lithium ointment for genital herpes. *Lancet Lond Engl* 1983; 2: 288.
214. Sperling RS, Fife KH, Warren TJ, Dix LP, Brennan CA. The effect of daily valacyclovir suppression on herpes simplex virus type 2 viral shedding in HSV-2 seropositive subjects without a history of genital herpes. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 286–90.
215. Spruance SL, Tyring SK, Smith MH, Meng TC. Application of a topical immune response modifier, resiquimod gel, to modify the recurrence rate of recurrent genital herpes: A pilot study. *J Infect Dis* 2001; 184: 196–200.
216. Steven ID. Dihydroergotamine in acute herpes simplex infections. *Med J Aust* 1987; 147: 448–9.
217. Straus SE. Treatment of persistent active herpesvirus infections. *J Virol Methods* 1988; 21: 305–13.
218. Straus SE, Seidlin M, Takiff HE, et al. Effect of oral acyclovir treatment on symptomatic and asymptomatic virus shedding in recurrent genital herpes. *Sex Transm Dis* 1989; 16: 107–13.
219. Straus SE, Takiff HE, Seidlin M, et al. Suppression of frequently recurring genital herpes. A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984; 310: 1545–50.
220. Straus SE, Seidlin M, Takiff HE, et al. Suppression of recurrent genital herpes with oral acyclovir. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96: 278–83.
221. Syed TA, Ahmadpour OA, Ahmad SA, Ahmad SH. Human leukocyte interferon-alpha in a hydrophilic cream versus in a gel for the treatment of genital herpes in males: a placebo-controlled, double-blind, comparative study. *J Dermatol* 1997; 24: 564–8.
222. Tan DHS, Raboud JM, Kaul R, Grinsztejn B, Cahn P, Walmsley SL. Can herpes simplex virus type 2 suppression slow HIV disease progression: a study protocol for the VALacyclovir In Delaying Antiretroviral Treatment Entry (VALIDATE) trial. *Trials* 2010; 11: 113.
223. Tanton C, Weiss HA, Le Goff J, et al. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS ONE* 2011; 6.
224. Tanton C, Weiss HA, LeGoff J, et al. Patterns of herpes simplex virus shedding over 1 month and the impact of acyclovir and HIV in HSV-2-seropositive women in Tanzania. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 406–11.
225. Theodoridis A, Sivenas C, Vagena A, Capetanakis J. Double blind trial in the treatment of herpes simplex and herpes zoster with adenine arabinoside and idoxuridine. *Arch Dermatol Res* 1978; 262: 173–6.
226. Tyring S, Wald A, Zadeikis N, Dhadda S, Takenouchi K, Rorig R. ASP2151 for the treatment of genital herpes: A randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. *J Infect Dis* 2012; 205: 1100–10.
227. Infection fighters. Valtrex suppresses herpes outbreaks. *TreatmentUpdate* 2003; 15: 5–6.
228. Virend heals herpes lesions. *AIDS Patient Care STDs* 1996; 10: 132.
229. Famciclovir effective in suppressing recurrent genital herpes. *AIDS Patient Care STDs* 1996; 10: 130.
230. Oral acyclovir for genital herpes simplex infection. *Med Lett Drugs Ther* 1985; 27: 41–3.
231. Early clinical results show topical agent effective vs genital herpes. *Hosp Pract* 1979; 14: 44, 48, 53.
232. Van Wagoner N, Geisler WM, Bachmann LH, Hook EW. The effect of valacyclovir on HIV and HSV-2 in HIV-infected persons on antiretroviral therapy with previously unrecognized HSV-2. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 574–81.
233. Vonka V, Petrovska P, Borecky L, Roth Z. Increased effects of topically applied interferon on herpes simplex virus-induced lesions by caffeine. *Acta Virol* 1995; 39: 125–30.
234. Vontver LA, Reeves WC, Rattray M, et al. Clinical course and diagnosis of genital herpes simplex virus infection and evaluation of topical surfactant therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 548–54.
235. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 2000; 7: 1–6.
236. Wade JC, Newton B, McLaren C, Flournoy N, Keeney RE, Meyers JD. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 265–9.
237. Wade JC, Newton B, Flournoy N, Meyers JD. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 100: 823–8.
238. Wald A, Timmler B, Magaret A, et al. Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 316: 2495–503.
239. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women: Effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997; 99: 1092–7.
240. Wald A. New therapies and prevention strategies for genital herpes. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1): 4–13.
241. Walker E. The current status of acyclovir treatment of first episode and recurrent genital herpes simplex infection. *Przegl Dermatol* 1985; 72: 214–6.
242. Warkentin DI, Epstein JB, Campbell LM, et al. Valacyclovir versus acyclovir for HSV prophylaxis in neutropenic patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1525–31.
243. Weiss HA, Bailey G, Phiri S, et al. Episodic therapy for genital herpes in Sub-Saharan Africa: A pooled analysis from three randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2011; 6.
244. Whitley RJ, Levin M, Barton N, et al. Infections caused by herpes simplex virus in the immunocompromised host: natural history and topical acyclovir therapy. *J Infect Dis* 1984; 150: 323–9.
245. Whitley RJ, Spruance S, Hayden FG, et al. Vidarabine therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in the immunocompromised host. *J Infect Dis* 1984; 149: 1–8.
246. Yi TJ, Walmsley S, Szadkowski L, et al. A randomized controlled pilot trial of valacyclovir for attenuating inflammation and immune activation in HIV/herpes simplex virus 2-coinfected adults on suppressive antiretroviral

- therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013; 57: 1331–8.
247. Zolfaghari ME, Salamian P, Riazi A, Khaksa A. Clinical trial of efficacy of myrtle oil in the treatment of herpes simplex. *Iran J Med Sci* 1997; 22: 134–7.
248. Canada A de la santé publique du. Guide sur l'Herpès génital: Traitement et suivi. 2021 <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/virus-herpes-simplex/traitement-suivi.html>. Accessed 14 Mar 2023.
249. Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: e199–205.
250. Szenborn L, Kraszewska-Glomba B, Jackowska T, et al. Polish consensus guidelines on the use of acyclovir in the treatment and prevention of VZV and HSV infections. *J Infect Chemother* 2016; 22: 65–71.
251. Lee DH, Zuckerman RA. Herpes simplex virus infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33.
252. Money D, Steben M. Genital herpes: gynaecological aspects. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC* 2008; 30: 347–53.
253. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 220. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 1236–8.
254. Sénat M-V, Anselem O, Picone O, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224: 93–101.
255. Milpied B, Janier M, Timsit J, et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for sexually transmitted diseases: Genital herpes. *Ann Dermatol Venerol* 2019; 146: 31–6.
256. Milpied B, Janier M, Timsit J, Spenatto N, Caumes E, Chosidow O. Genital herpes. *Ann Dermatol Venerol* 2016; 143: 729–33.
257. Henze L, Buhl C, Sandherr M, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol* 2022; 101: 491–511.
258. Sindhuja T, Gupta V, Bhari N, Gupta S. Asian guidelines for genital herpes. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1389–99.
259. Ritchie B, Rogers A, Goldwater P, Bell C, Leggett C, Grzeskowiak L. Genital Herpes Simplex (HSV) Infection in Pregnancy. *South Aust Perinat Pract Guidel* 2020.
260. Ramos MC, Sardinha JC, Alencar HDR de, Aragón MG, Lannoy LH de. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: infections that cause genital ulcers. *Rev Soc Bras Med Trop* 2021; 54(Suppl 1): e2020663.
261. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 1366–79.
262. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2021; 70: 1–187.
263. Johnston C. Diagnosis and Management of Genital Herpes: Key Questions and Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 134–43.
264. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240024168>. Accessed 20 Jan 2023.
265. Patel R, Green J, Clarke E, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. *Int J STD AIDS* 2015; 26: 763–76.
266. Guidelines for the management of genital herpes in new zeland 2017. <https://guidelines.stief.org.nz/herpes>. Accessed 14 Mar 2023.
267. Hollier LM, Straub H. Genital herpes. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
268. Liu T-L, Liu T, Jin X-M, et al. Efficacy and safety of oral Chinese herbal medicine combined with nucleoside antiviral drugs against recurrent genital herpes: a systematic review and meta-analysis. *Tradit Med Res* 2022; 7.
269. Lebrun-Vignes B, Bouzamondo A, Dupuy A, Guillaume J-C, Lechat P, Chosidow O. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 238–46.
270. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel Jr GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396–403.
271. Kongkaew C, Chaiyakunapruk N. Efficacy of *Clinacanthus nutans* extracts in patients with herpes infection: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Complement Ther Med* 2011; 19: 47–53.
272. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015.
273. 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; 2016.
274. Le Cleach L, Trinquart L, Do G, et al. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
275. 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.
276. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valacyclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008; 47: 651–8.
277. Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 774–81.
278. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8–13.
279. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K, et al. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: the RELIEF trial. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2008; 43: 190–5.
280. Barton SE, Munday PE, Kinghorn GR, et al. Topical treatment of recurrent genital herpes simplex virus infections with trisodium phosphonoformate (foscarnet): double blind, placebo controlled, multicentre study. *Genitourin Med* 1986; 62: 247–50.
281. Batcheler LM, Bonham DG, Collins R, Liddell HS. Topical interferon cream for the treatment of herpes genitalis: a double-blind controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986; 26: 239–41.
282. Bierman SM, Kirkpatrick W, Fernandez H. Clinical efficacy of ribavirin in the treatment of genital herpes simplex virus infection. *Chemotherapy* 1981; 27: 139–45.
283. Blom I, Back O, Egelrud T. Long-term oral acyclovir treatment prevents recurrent genital herpes. *Dermatologica* 1986; 173: 220–3.
284. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent

- genital herpes: A randomised, double blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997; 73: 110–6.
285. Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. *Sex Health* 2008; 5: 219–25.
286. Bodsworth N, Fife K, Koltun W, et al. Single-day famciclovir for the treatment of genital herpes: Follow-up results of time to next recurrence and assessment of antiviral resistance. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 483–7.
287. Braig S, Luton D, Sibony O, et al. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 55–8.
288. Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, 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.
289. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, 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.
290. Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 818–24.
291. Conant MA, Schacker TW, Murphy RL, Gold J, Crutchfield LT, Crooks RJ. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: Two randomized trials. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 12–21.
292. Corey L, Benedetti JK, Critchlow CW, et al. Double-blind controlled trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *Am J Med* 1982; 73: 326–34.
293. 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: 1313–9.
294. Corey L, Fife KH, Benedetti JK, et al. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med* 1983; 98: 914–21.
295. Corey L, Mindel A, Fife KH, Sutherland S, Benedetti J, Adler MW. Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir. *Sex Transm Dis* 1985; 12: 215–8.
296. Corey L, Wald A, Patel R, et al. Once-Daily Valaciclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11–20.
297. Cowan FM, Pascoe SJ, Barlow KL, et al. A randomised placebo-controlled trial to explore the effect of suppressive therapy with acyclovir on genital shedding of HIV-1 and herpes simplex virus type 2 among Zimbabwean sex workers. *Sex Transm Infect* 2008; 84: 548–53.
298. DeJesus E, Wald A, Warren T, et al. Valaciclovir for the Suppression of Recurrent Genital Herpes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *J Infect Dis* 2003; 188: 1009–16.
299. Delany S, Mlaba N, Clayton T, et al. Impact of aciclovir on genital and plasma HIV-1 RNA in HSV-2/HIV-1 co-infected women: A randomized placebo-controlled trial in South Africa. *Aids* 2009; 23: 461–9.
300. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 887–92.
301. Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J, et al. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1984; 310: 1551–6.
302. Eron LJ, Toy C, Salsitz B, Scheer RR, Wood DL, Nadler PI. Therapy of genital herpes with topically applied interferon. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1137–9.
303. Fiddian AP, Halsos AM, Kinge BR, Nilsen AE, Wikstrom K. Oral acyclovir in the treatment of genital herpes. Preliminary report of a multicenter trial. *Am J Med* 1982; 73: 335–7.
304. Fiddian, A. P., Kinghorn, G.R RN, Nabarro JM, Parker JD, Thin RN. Topical acyclovir in the treatment of initial genital herpes. *Br J Vener Dis* 1983; 59: 116–9.
305. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, et al. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection: Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 481–6.
306. Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD, et al. Effect of valaciclovir on viral shedding in immunocompetent patients with recurrent herpes simplex virus 2 genital herpes: A US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1321–7.
307. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valaciclovir. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 297–301.
308. Fife KH, Warren TJ, Justus SE, Heitman CK. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of valaciclovir for the suppression of herpes simplex virus type 2 genital herpes in newly diagnosed patients. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 666–73.
309. Goldberg LH, Kaufman RH, Kurtz TO, et al. Continuous five-year treatment of patients with frequently recurring genital herpes simplex virus infection with acyclovir. *J Med Virol* 1993; 129: 582–7.
310. Halsos AM, Salo OP, Lassus A. Oral acyclovir suppression of recurrent genital herpes: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 59–63.
311. Handsfield HH, Warren T, Werner M, Phillips JA. Suppressive therapy with valaciclovir in early genital herpes: a pilot study of clinical efficacy and herpes-related quality of life. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 339–43.
312. Mendelson J, Clecner B, Eiley S. Effect of recombinant interferon alpha 2 on clinical course of first episode genital herpes infection and subsequent recurrences. *Genitourin Med* 1986; 62: 97–101.
313. Mertz GJ, Eron L, Kaufman R, et al. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *Am J Med* 1988; 85: 14–9.
314. Ruhnek-Forsbeck M, Sandström E, Andersson B, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 621–8.
315. Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L, et al. Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. The Acyclovir Study Group. *Jama* 1991; 265: 747–51.
316. Kinghorn GR, Jeavons M, Rowland M. Acyclovir prophylaxis of recurrent genital herpes: Randomised placebo controlled crossover study. *Genitourin Med* 1985; 61: 387–90.
317. Kinghorn GR, Abeywickreme I, Jeavons M, et al. Efficacy of combined treatment with oral and topical acyclovir in first episode genital herpes. *Genitourin Med* 1986; 62: 186–8.
318. Kinghorn GR, Abeywickreme I, Jeavons M, et al. Efficacy of oral treatment with acyclovir and co-trimoxazole in first episode genital herpes. *Genitourin Med* 1986; 62: 33–7.
319. Kinghorn GR, Woolley PD, Thin RN, De Maubeuge J, Foidart JM, Engst R. Acyclovir vs isoprinosine (immunovir) for suppression of recurrent genital herpes simplex infection. *Genitourin Med* 1992; 68: 312–6.
320. Kuhls TL, Sacher J, Pineda E. Suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection with recombinant $\alpha 2$ interferon. *J Infect Dis* 1986; 154: 437–42.
321. Lai WH. Valaciclovir hydrochloride versus aciclovir in the treatment of first-episode genital herpes: a controlled, randomized open trial. *Chin J Dermatovenereology* 2000; 1: 34–6.

322. Lazarus HM, Belanger R, Candoni A, Aoun M, Jurewicz R, Marks L. Intravenous penciclovir for treatment of herpes simplex infections in immunocompromised patients: results of a multicenter, acyclovir-controlled trial. The Penciclovir Immunocompromised Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1192–7.
323. Lebowitz M, Sacks S, Conant M, et al. Recombinant alpha-2 interferon gel treatment of recurrent herpes genitalis. *Antiviral Res* 1992; 17: 235–43.
324. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002; 34: 958–62.
325. Leone P, Abudalu M, Mitha E, Gani M, Zhou W, Hamed K. One-day famciclovir vs. placebo in patient-initiated episodic treatment of recurrent genital herpes in immunocompetent Black patients. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 653–61.
326. Levin MJ, Judson FN, Eron L, et al. Comparison of intramuscular recombinant alpha interferon (rIFN-2A) with topical acyclovir for the treatment of first-episode herpes genitalis and prevention of recurrences. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 649–52.
327. Martens MG, Fife KH, Leone PA, Dix LP, Brennan CA. Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2009; 2009.
328. Mayaud P, Legoff J, Weiss HA, et al. Impact of acyclovir on genital and plasma HIV-1 RNA, genital herpes simplex virus type 2 DNA, and ulcer healing among HIV-1-infected African women with herpes ulcers: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2009; 200: 216–26.
329. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *Jama* 1984; 252: 1147–51.
330. Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, et al. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 343–9.
331. Mindel A, Adler MW, Sutherland S, Fiddian AP. Intravenous acyclovir in genital herpes. An interim report. *Am J Med* 1982; 73: 347–50.
332. Mindel A, Weller IVD, Faherty A, Sutherland S, Fiddian AP, Adler MW. Acyclovir in first attacks of genital herpes and prevention of recurrences. *Genitourin Med* 1986; 62: 28–32.
333. Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Keyvani H, Ghobadi N. Comparison of Acyclovir and Multistain *Lactobacillus brevis* in Women with Recurrent Genital Herpes Infections: a Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2018; 10: 740–7.
334. Nagot N, Ouédraogo A, Foulongne V, et al. Reduction of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus. *N Engl J Med* 2007; 356: 790–9.
335. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet Lond Engl* 1982; 2: 571–3.
336. Ophir J, Brenner S, Bali R, Kriss-Leventon S, Smetana Z, Revel M. Effect of topical interferon-beta on recurrence rates in genital herpes: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res* 1995; 15: 625–31.
337. Ouedraogo A, Nagot N, Vergne L, et al. Impact of suppressive herpes therapy on genital HIV-1 RNA among women taking antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *AIDS Lond Engl* 2006; 20: 2305–13.
338. Parker JD. A double-blind trial of idoxuridine in recurrent genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 1977; 3(Suppl A): 131–7.
339. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: A placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73: 105–9.
340. Pazin GJ, Harger JH, Armstrong JA, et al. Leukocyte interferon for treating first episodes of genital herpes in women. *J Infect Dis* 1987; 156: 891–8.
341. Peacock JE Jr, Kaplowitz LG, Sparling PF, et al. Intravenous acyclovir therapy of first episodes of genital herpes: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1988; 85: 301–6.
342. Reitano M, Tyring S, Lang W, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: A large-scale dose range-finding study. *J Infect Dis* 1998; 178: 603–10.
343. Romanowski B, Marina RB, Roberts JN. Patients' preference of valacyclovir once-daily suppressive therapy versus twice-daily episodic therapy for recurrent genital herpes: A randomized study. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 226–31.
344. Romanowski B, Aoki FY, Martel AY, Lavender EA, Parsons JE, Saltzman RL. Efficacy and safety of famciclovir for treating mucocutaneous herpes simplex infection in HIV-infected individuals. *Aids* 2000; 14: 1211–7.
345. Sacks SL, Fox R, Levensky P, et al. Chronic suppression for six months compared with intermittent lesional therapy of recurrent genital herpes using oral acyclovir: effects on lesions and nonlesional prodromes. *Sex Transm Dis* 1988; 15: 58–62.
346. Sacks SL, Varner TL, Davies KS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated study of topical high- and low-dose interferon-alpha with nonoxynol-9 in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1990; 161: 692–8.
347. Sacks SL, Tyrrell LD, Lawee D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic-initiated, canadian multicenter trial of topical edoxudine 3.0% cream in the treatment of recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1991; 164: 665–72.
348. Sacks SL. Famciclovir suppression of asymptomatic and symptomatic recurrent anogenital herpes simplex virus shedding in women: A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-center trial. *J Infect Dis* 2004; 189: 1341–7.
349. Sacks SL, Aoki FY, Martel AY, Shafran SD, Lassonde M. Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005; 41: 1097–104.
350. Saiaq P, Praindhui D, Chastang C. A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valacyclovir 1000 mg once daily versus 500 mg twice daily in the episodic treatment of recurrent genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 525–31.
351. Schacker T, Hu H-L, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 21–8.
352. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel Jr GD. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 69–73.
353. Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel Jr GD. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10: 71–7.
354. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 141–7.
355. Silvestri DL, Corey L, Holmes KK. Ineffectiveness of topical idoxuridine in dimethyl sulfoxide for therapy for genital herpes. *Jama* 1982; 248: 953–9.
356. Csonka GW, Tyrrell DA. Treatment of herpes genitalis with carbenoxolone and ciclohexolone creams: a double blind placebo controlled clinical trial. *Br J Vener Dis* 1984; 60: 178–81.

357. 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. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1729–35.
358. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1072–80.
359. Straus SE, Seidlin M, Takiff HE, et al. Double-blind comparison of weekend and daily regimens of oral acyclovir for suppression of recurrent genital herpes. *Antiviral Res* 1986; 6: 151–9.
360. Syed TA, Afzal M, Ashfaq Ahmad S, Holt AH, Ali Ahmad S, Ahmad SH. Management of genital herpes in men with 0.5% Aloe vera extract in a hydrophilic cream: A placebo-controlled double-blind study. *J Dermatol Treat* 1997; 8: 99–102.
361. Syed TA, Ahmadpour OA, Ahmad SA, Shamsi S. Treatment of genital herpes in males with imiquimod 1% cream. *Clin Drug Investig* 1998; 16: 187–91.
362. Thin RN, Jeffries DJ, Taylor PK, et al. Recurrent genital herpes suppressed by oral acyclovir: a multicentre double blind trial. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16: 219–26.
363. Tobian AAR, Grabowski MK, Serwadda D, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 2 after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2013; 208: 839–46.
364. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L, Spruance SL, Esmann J. A randomized, placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 1998; 134: 185–91.
365. Tyring SK, Diaz-Mitoma F, Shafran SD, Locke LA, Sacks SL, Young CL. Oral Famciclovir for the Suppression of Recurrent Genital Herpes: The Combined Data from Two Randomized Controlled Trials. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 449–54.
366. Vonau B, Chard S, Mandalia S, Wilkinson D, Barton SE. Does the extract of the plant *Echinacea purpurea* influence the clinical course of recurrent genital herpes? *Int J STD AIDS* 2001; 12: 154–8.
367. Wald A, Benedetti J, Davis G, Remington M, Winter C, Corey L. A randomized, double-blind, comparative trial comparing high- and standard-dose oral acyclovir for first-episode genital herpes infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 174–6.
368. 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.
369. Wald A, Selke S, Warren T, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 529–33.
370. Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 201–10.
371. Wallin J, Lernerstedt JO, Ogenstad S, Lycke E. Topical treatment of recurrent genital herpes infections with foscarnet. *Scand J Infect Dis* 1985; 17: 165–72.
372. Warren T, Harris J, Brennan CA. Efficacy and safety of valacyclovir for the suppression and episodic treatment of herpes simplex virus in patients with HIV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004; 39(Suppl 5): 258-66.
373. Watts DH, Brown ZA, Money D, 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.

Participants

Groupe de travail

Pr Antoine Bertolotti, dermatologue, La Réunion

Dr Elisa Joly, dermatologue, La Réunion

Dr Sébastien Fouéré, dermatologue, Paris

Dr Kévin Diallo, infectiologue, La Réunion

Pr Sébastien Hantz, virologue, Limoges

Dr Léa Lothmann, gynécologue, La Réunion

Groupe de lecture

Dr Claire BERNIER, dermatologue, Nantes

Mme Iris BICHARD, Infirmière, Paris

Dr Bénédicte CHAINE SIDIBÉ, Dermatologue, Paris

Dr Olivier CHOSIDOW, Dermatologue, Paris

Dr Jean-Noël DAUENDORFFER, Dermatologue, Paris

Dr Stéphane DAVID, médecin CeGIDD, Paris

Dr Isabelle ETIENNEY, Proctologue, Paris

Dr Guillaume FATSCHER, Médecin généraliste, Paris

Dr Marieke GEMINEL, médecin généraliste, Champigny
Sur Marne

Dr Florian HERMS, Dermatologue, Paris

Dr Evguenia KRASTINOVA, Créteil

Dr Caroline LASCOUX-COMBE, Maladies infectieuses et
tropicales, Paris

Dr Victoria MANDA Infectiologue, Paris

Dr Michel OHAYON Médecin généraliste – Sexologue,
Paris

Dr Dominique PATAUT, Dermatologue, Paris

Dr Bao PHUNG, maladies infectieuses, Paris

Dr Florence POIZEAU, Dermatologue, Rennes

Dr Romain SALLE, dermatologue CeGIDD, Boulogne-
Billancourt

Dr Nathalie SPENATTO, Dermato-vénérologue, Toulouse

M Lucas VALLET, AIDES, Annecy

Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus. Le groupe de travail remercie également le Dr Youssef Ech-Chennoufi.

Abréviations et acronymes

AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMSTAR 2	Assessing the Methodological quality of Systematic Reviews version 2
DM	Différence moyenne
ECR	Essai clinique randomisé
HAS	Haute Autorité de santé
HMC	Herbe médicinale chinoise
HR	Hazard Ratio
HSV	Herpès simplex virus
IST	Infection sexuellement transmissible
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IV	Intra-veineux
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	Primo-infection
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RIGHT	Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare
ROB	Risk Of Bias tool for randomized trial
ROBIS	Risk Of Bias in Systematic Reviews
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
TK	Thymidine kinase
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

