

Infection néonatale par le virus de l'herpès

P. DEWAELE¹, J.-M. AYOUBI¹, O. PICONE¹

RÉSUMÉ

Le virus de l'herpès (*Herpes simplex virus*, HSV) est un agent responsable d'infections cutanéomuqueuses bénignes dans la majorité des cas. Il peut néanmoins provoquer des lésions viscérales et neurologiques graves chez le nouveau-né suite à une contamination *per-partum* par HSV2, mais aussi par HSV1. L'herpès génital est une infection sexuellement transmissible fréquente, pouvant se réactiver sous forme de récurrences. Le diagnostic d'excrétion virale à HSV, symptomatique ou non, repose actuellement sur la PCR. L'aciclovir, considéré comme le traitement de référence, a transformé le pronostic des formes sévères du nourrisson. Enfin, du fait de sa gravité, l'herpès néonatal justifie une stratégie de prévention.

MOTS-CLÉS : HSV1, HSV2, herpès génital, aciclovir, valaciclovir, herpès néonatal, méningo-encéphalite herpétique, prévention, infection et grossesse.

I. - INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'herpès (*Herpes simplex virus*, HSV) chez l'adulte immunocompétent est très fréquente et le plus souvent sans gravité. En revanche, l'herpès néonatal est une pathologie grave et de fréquence non négligeable, avec une morbidité importante et une mortalité dont le taux s'élève à 20 % malgré un traitement bien conduit. Par ailleurs, la prévalence des infections à HSV est aujourd'hui en augmentation parmi les maladies sexuellement transmissibles (MST), et se pose la question de la prévention de l'infection néonatale.

II. - ÉPIDÉMIOLOGIE

A) HSV1 et HSV2

Les HSV sont des virus à ADN de la famille des *herpesviridae*, dont l'unique réservoir est l'homme et la transmission strictement interhumaine. Ils sont de deux types, HSV1 et HSV2, dont la répartition semblait jusqu'à peu parfaitement dichotomique (atteinte à prédominance buccale pour le HSV1 et à prédominance génitale pour le HSV2) ; cette dichotomie n'est plus valide et les cas d'infection génitale à HSV1 se multiplient. HSV1 et HSV2 doivent actuellement être considérés comme susceptibles d'infecter toute région cutanéomuqueuse.

B) Histoire naturelle

Le premier contact infectant avec l'un des deux virus est la primo-infection, qui peut être symptomatique ou non, et de gravité variable. On distingue la primo-infection de l'infection initiale non primaire, qui est un premier contact infectant, symptomatique ou non, soit par HSV1 chez un sujet préalablement infecté par HSV2, soit par HSV2 chez un sujet préalablement infecté par HSV1. Les infections initiales non primaires sont souvent de gravité moindre en raison de la présence d'anticorps contre l'autre type viral.

À l'occasion du premier contact, le virus infecte des cellules épithéliales cutanées ou muqueuses et conduit à leur lyse par réplication virale ; l'infection touche alors les cellules nerveuses sensibles du territoire concerné. Une réaction immunitaire conduit à la production d'anticorps mais ne permet pas l'éradication du virus, qui persiste au niveau des noyaux des cellules des ganglions sensitifs. C'est la phase de latence, dont la durée est extrêmement variable. Cette phase est suivie de réactivations pouvant être plus ou moins fréquentes et nombreuses. Ce sont des périodes de réplication virale au cours desquelles de nouveaux virions cheminent le long des axones et infectent

¹ Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92151 Suresnes, France.

les cellules cutanéomuqueuses du territoire sensitif. Ces réactivations peuvent être symptomatiques – elles sont alors appelées « récurrences » –, mais elles sont le plus souvent asymptomatiques (le virus est détecté en l'absence de symptomatologie clinique).

À noter que les réactivations génitales liées à HSV1 sont moins fréquentes que celles liées à HSV2. Pour HSV1, les récurrences sont de l'ordre d'un épisode la première année et sont exceptionnelles par la suite. Pour HSV2, elles sont en moyenne au nombre de quatre la première année puis leur fréquence diminue les années suivantes (1).

C) Quelques chiffres

La prévalence de l'infection à HSV2 est de l'ordre de 22 % chez les femmes enceintes (2), et environ 10 % des femmes enceintes séronégatives sont au sein de couples « séro-discordants » (voir plus loin) avec un risque de séroconversion de 20 % pendant la grossesse (3). Les facteurs de risque de cette séroconversion sont l'antécédent d'herpès buccal chez le partenaire pour HSV1 et le caractère récent de la relation avec le partenaire (< 1 an) pour HSV2 (4).

Le taux de séroconversion totale pendant la grossesse est difficile à estimer puisque les sérologies HSV ne sont pas systématiques, mais il est évalué à 3,7 % pour HSV1 et HSV2 confondus (2, 5). L'excrétion virale oscille entre 0,01 et 0,39 % pour la totalité des femmes enceintes, symptomatiques ou non (6).

L'incidence de l'herpès néonatal est très variable selon les pays. Elle a été évaluée entre 1 pour 1 700 et 1 pour 8 200 aux États-Unis (7), contre environ 1 sur 17 000 au Canada (8). En France, les chiffres oscillent entre 5/10 000 et 7/100 000 naissances vivantes (9). On retrouve une imputabilité globale d'environ 75 % pour HSV2 et 25 % pour HSV1 (10).

D) Facteurs de risque d'infection génitale à HSV

Les facteurs de risque retrouvés dans différentes études sont l'origine hispanique ou les populations noires, la précocité du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, les antécédents de MST, l'infection par le VIH et le faible niveau socio-économique (11-14). Il faut cependant rester vigilant, car l'infection à HSV ne touche pas exclusivement les femmes présentant des facteurs de risque.

III. - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HERPÈS GÉNITAL

A) Primo-infection

Les primo-infections herpétiques sont symptomatiques dans 20 à 60 % des cas selon les études, avec d'importantes variations en raison de la fréquence des formes méconnues. La durée d'incubation est de 5 à 7 jours, à la suite de laquelle apparaît chez la femme une vulvo-vaginite

érosive aiguë fébrile parfois associée à une cervicite. La présence d'adénopathies inguinales est constante.

Il faut rechercher des complications telles que la rétention aiguë d'urine ou le syndrome de la queue de cheval, et surveiller également l'apparition d'une méningo-encéphalite herpétique (toujours à HSV1), qui touche le lobe temporal et qui est le plus souvent unilatérale (foyer de nécrose hémorragique visible au scanner). Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition de troubles du comportement, de crises convulsives, d'une aphasia ou de troubles de la conscience évoluant vers le coma. Le diagnostic de certitude repose sur la ponction lombaire avec PCR pour recherche virale (15).

B) Hépatite herpétique

L'hépatite herpétique est décrite chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes en cas de primo-infection au troisième trimestre. Cette forme exceptionnelle se manifeste sous la forme d'une hépatite aiguë anictérique fébrile et associe des lésions cutanéomuqueuses dans 50 % des cas seulement. Biologiquement, les transaminases sont élevées et une thrombocytopenie peut être associée (16).

Le diagnostic est souvent tardif, soit aidé par un examen tomographique hépatique (multiples lésions infracentimétriques hypovasculaires réparties dans la totalité du parenchyme hépatique), soit par la ponction biopsie hépatique (confirmation par culture ou immunoréaction) (16). On suppose que les femmes enceintes sont plus particulièrement touchées (21 cas sur 56 dans une série) en raison de phénomènes d'altération de l'immunité humorale et cellulaire liés à la grossesse, mais aussi probablement par le biais d'une atteinte hépatique sous-jacente marquée par une stéatose gravidique. Le pronostic est très sombre, avec une mortalité proche de 40 %, le plus souvent en raison d'un diagnostic non posé en *ante-mortem* car l'évolution est souvent favorable sous traitement antiviral intraveineux. Quelques cas ayant nécessité une transplantation hépatique ont été rapportés (16). Il faut garder à l'esprit cette possibilité d'atteinte par HSV dans le cadre du diagnostic différentiel des atteintes hépatiques gravidiques (16-22).

C) Récurrence

De symptomatologie plus fruste et d'évolution plus courte que les primo-infections, on considère probablement à tort que nombre des récurrences sont asymptomatiques, mais une étude au cours de laquelle une information très précise était fournie sur l'herpès génital et sa symptomatologie a permis de constater une identification clinique des épisodes de récurrence dans plus de 60 % des cas (11).

D) Le portage asymptomatique

Dans la majorité des infections néonatales herpétiques, il n'est retrouvé aucun antécédent de lésion herpétique maternelle, soit parce que les patientes n'ont jamais présenté de symptômes, soit parce qu'elles ne l'ont pas remarqué. Les études montrent que 75 à 90 % des patientes

dont la sérologie HSV2 est positive ne présentent aucune manifestation clinique (23). Ces patientes asymptomatiques avec sérologie HSV2 positive portent de façon intermittente le virus de l'herpès au niveau vaginal, et 10 à 20 % d'entre elles sont porteuses de manière continue (portage vaginal détecté par PCR sur prélèvement vaginal). Tout enfant doit donc être considéré comme potentiellement à risque de développer une infection néonatale herpétique (24).

IV. - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A) Méthodes directes

Leur résultat dépend de la qualité du prélèvement, qui doit être le plus précoce possible au cours de l'infection (la sensibilité de tous les tests diminue parallèlement à l'ancienneté des lésions). Idéalement au stade vésiculaire, il faut percer le toit des vésicules et recueillir le contenu liquide sur un écouvillon, puis gratter le plancher vésiculaire avec un second écouvillon (ou l'ulcération) de manière appuyée, sans faire saigner. Le prélèvement doit être acheminé rapidement au laboratoire (dans un délai de 4 heures) sur un milieu de transport approprié à température ambiante ; après 4 heures, le prélèvement pourra être conservé à +4 °C pendant 24 heures et à -80 °C au-delà (9, 25).

La culture a longtemps été l'examen direct de référence, avec une sensibilité de 60 à 100 %, mais elle nécessite 48 heures pour un résultat positif et 5 jours pour un résultat négatif (9).

La recherche d'antigènes est un excellent examen. Elle peut être réalisée par immunofluorescence, avec un résultat rapide en 1 à 2 heures, une sensibilité de 74 à 100 % et une spécificité de 95 % ; cette approche nécessite néanmoins un observateur entraîné. La recherche peut également être faite par méthode ELISA, mais elle est moins performante (sensibilité et spécificité moindres) et n'est pas adaptée à l'excrétion virale asymptomatique (9, 25).

Enfin, la technique d'amplification génique par PCR est la plus sensible malgré le risque de contamination. Depuis longtemps la technique de référence pour le diagnostic des méningoencéphalites à HSV par analyse du liquide céphalorachidien (LCR), la culture virale restait l'examen de choix pour le diagnostic de l'herpès génital. Cependant, la PCR présente l'intérêt d'un diagnostic beaucoup plus rapide et plus précis ; son seuil de détection est beaucoup plus faible que celui de la culture, ce qui présente un grand intérêt en cas de récurrence où les taux d'excrétion virale sont moindres. **La PCR semble ainsi devenir l'examen de référence** pour le diagnostic d'excrétion virale à HSV, symptomatique ou non (2, 26-28).

B) Méthode indirecte

La sérologie permet le diagnostic de primo-infection sur deux prélèvements à au moins 10 jours d'intervalle (apparition d'IgM en 5 à 10 jours après les signes cliniques

et d'IgG en 1 à 2 semaines). Pour la détection des anticorps anti-HSV2, la sensibilité est de 93 à 100 % et la spécificité d'environ 96 % (2).

C) Dépistage des lésions suspectes

En pratique, chez la femme enceinte, il est indispensable de rechercher des antécédents d'herpès génital chez elle ou son partenaire. Un examen soigneux doit être réalisé notamment au cours du dernier mois de grossesse (9, 29).

En cas de lésion suspecte, l'examen de première intention est l'écouvillonnage de la lésion comme décrit plus haut. **La sérologie** est actuellement à réserver au diagnostic de **primo-infection** soupçonnée en cours de grossesse, notamment dans le mois qui précède l'accouchement (par la réalisation de deux prélèvements à 10-15 jours d'intervalle).

Toute lésion suspecte de la vulve doit être prélevée pour culture ou recherche d'antigènes, quel que soit le terme si le diagnostic clinique n'a pas été posé avec certitude, et de manière systématique au cours du dernier mois de la grossesse. Enfin, à l'entrée en salle de travail, toute lésion doit conduire à la réalisation de prélèvements pour recherche d'antigènes et culture (9). Les résultats aident au choix de la voie d'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né.

V. - LA CONTAMINATION FŒTALE OU NÉONATALE

A) Modes de contamination

La contamination *in utero* a lieu par voie hématogène transplacentaire en cas de primo-infection avec virémie maternelle, ou par voie ascendante en cas de rupture prématurée des membranes. Ce mode de contamination est exceptionnel et conduit à des atteintes fœtales graves (30).

La contamination *per-partum* se fait lors du passage de la filière génitale par contact avec les sécrétions cervico-vaginales. C'est le mode de transmission de loin le plus fréquent, responsable de plus de 90 % des cas d'infections fœtales ou néonatales (6, 31).

La contamination *post-natale* fait suite à une transmission du virus par la mère, l'entourage ou le personnel soignant après la naissance (contamination inter-humaine). Ce mode de contamination est relativement rare (32, 33).

B) Risque de transmission néonatale

En présence d'une lésion herpétique de la filière génitale au moment de l'accouchement, le risque d'infection néonatale est estimé entre 2 et 5 % (8). Les facteurs de risque de ce mode de contamination sont une rupture des membranes de plus de 6 heures, la pose d'une électrode de scalp ou la réalisation de pH au scalp (risque relatif (RR) = 6,8), les extractions instrumentales par ventouse (RR = 7,45) ou forceps, ainsi que la présence de lésions et l'excrétion virale (RR = 346) à l'accouchement et la primo-

infection maternelle dans les mois précédents avec un RR à 33,1 en cas de premier épisode au moment de l'accouchement (9, 11, 34-36).

En cas de primo-infection récente au moment de l'accouchement, le risque de transmission néonatale est de 40 à 70 % en raison d'une charge virale élevée et de l'absence d'anticorps maternels protecteurs neutralisants transmis à l'enfant (il faut 6 à 12 semaines pour développer des anticorps spécifiques contre HSV) (5, 6, 11, 36, 37). Le risque est de l'ordre de 50 % en cas d'infection initiale non primaire du fait probablement de la présence d'anticorps contre l'autre type viral (9).

Le risque de transmission est nettement moindre en cas de réactivation (moins de 3 % pour les récurrences) (25).

Le principal écueil reste la primo-infection asymptomatique, pour laquelle on ne peut réaliser aucune prévention alors que 80 % des nouveau-nés infectés naissent de mères sans antécédents connus d'infection génitale à HSV.

VI. - CONSÉQUENCES FETALES ET NÉONATALES

A) Conséquences fœtales

Le risque d'avortement spontané est multiplié par deux en cas d'infection en début de grossesse. Plus tard dans la grossesse, l'infection à HSV peut entraîner un accouchement prématuré (risque multiplié par deux) ou une fœtopathie.

Plusieurs atteintes peuvent être retrouvées :

- atteinte cutanée caractérisée par des vésicules ou des ulcérations pouvant être dépistée *in utero* par l'échographie (peau fine et irrégulière) ;
- atteinte cérébrale : microcéphalie, calcifications intracrâniennes, destruction parenchymateuse avec hydrocéphalie, hémorragies ;
- atteinte oculaire : chorio-rétinite, microphthalmie, cataracte congénitale, aplasie maculaire et papillaire ;
- retard de croissance intra-utérin ;
- atteinte du placenta et des membranes (chorioamniotite) (30, 38-42).

B) Conséquences néonatales

L'herpès néonatal survient par définition avant le 28^{ème} jour de vie. C'est une pathologie gravissime dont la mortalité s'élève à 50 % en l'absence de traitement, avec des séquelles neurologiques graves chez 50 % des enfants qui survivent (15, 43). Il existe plusieurs types d'atteinte de pronostics très différents, en soulignant que le pronostic dépend aussi en grande partie de la précocité du diagnostic et de l'instauration du traitement (2, 9, 44).

Les formes bénignes (40 % des cas) sont caractérisées par une atteinte cutanée, buccale ou oculaire. Elles se déclarent vers le 6^{ème} jour de vie et sont de bon pronostic (mortalité exceptionnelle).

Les formes graves localisées au système nerveux central (SNC) à type de méningo-encéphalite (30 % des cas), se révèlent entre le 9^{ème} et le 12^{ème} jour. Elles se caractérisent par l'apparition de troubles de la conscience ou du comportement, associés à des convulsions, de la fièvre et un bombement de la fontanelle. La morbidité de ces formes est plus importante pour HSV2 que HSV1 (7).

Les formes graves disséminées (30 % des cas) sont de pronostic effroyable. Ces formes sont caractérisées par une atteinte hépatique, pulmonaire et neurologique survenant vers le 5^{ème} ou le 6^{ème} jour de vie.

La morbi-mortalité des formes graves peut être réduite sous traitement antiviral bien conduit, mais elle reste néanmoins élevée, avec des taux de mortalité de l'ordre de 30 % pour la forme disséminée et de 15 % pour la forme localisée au SNC. Des séquelles neurologiques sont retrouvées chez 25 % des survivants de la forme disséminée et 75 % des survivants de la forme localisée au SNC (45, 46).

Il n'existe pas de forme asymptomatique de l'infection herpétique chez le nouveau-né.

On retrouve différents facteurs pronostiques de mortalité, parmi lesquels la prématurité et les troubles de conscience à l'instauration du traitement pour les formes avec atteinte du SNC, et l'élévation des ASAT à plus de 10 fois la normale, ainsi que les troubles de conscience pour les formes disséminées (44).

VII. - PRÉVENTION DE LA PRIMO-INFECTION MATERNELLE

A) Éducation des patientes

Étant donné que la plupart des cas d'infection néonatale surviennent chez des nouveau-nés de mère n'ayant aucun antécédent connu d'infection herpétique, la méthode de prévention la plus efficace reste l'éducation des patientes. En cas notamment d'antécédent d'herpès génital ou labial chez le partenaire, des mesures adaptées doivent être prises au troisième trimestre de la grossesse. Il est discuté d'étendre ces mesures à la population générale. Ces mesures de prévention sont tout d'abord la stabilité du couple, mais aussi la protection voire la contre-indication aux rapports sexuels ou bucco-génitaux à l'approche du terme, y compris en l'absence de lésions visibles (2, 9, 47, 48).

B) Identification des patientes à haut risque

L'identification des patientes à haut risque de transmission néonatale en se basant sur la démographie et les caractéristiques cliniques est décevante : cette approche a initialement été adoptée pour l'hépatite B, le VIH et le portage vaginal de streptocoque du groupe B, mais les études récentes (49) montrent que les critères démographiques ou les caractéristiques cliniques ne permettent pas d'identifier un groupe à haut risque.

C) Dépistage sérologique

Il n'existe pas d'essai clinique à ce jour testant l'intérêt du dépistage sérologique du couple dans la réduction des infections néonatales à HSV (7). Cependant, certains éléments pourraient plaider en faveur d'un dépistage.

En effet, un dépistage seul de la femme enceinte peut être discuté. Cela permet d'identifier les patientes séronégatives pour HSV2, et donc à haut risque de séroconversion si le partenaire est porteur. L'utilisation systématique de préservatif permet alors de diminuer de 50 % le risque de transmission d'HSV2 d'un partenaire à l'autre (7).

Le dépistage sérologique des deux membres du couple permet d'identifier les couples « discordants », où la femme enceinte est séronégative et le partenaire séropositif pour HSV (12 à 20 % des cas). Cette approche, qui n'est pas applicable en cas de partenaires multiples, a l'avantage d'identifier les couples à haut risque et d'insister sur les mesures d'hygiène. Un traitement par antiviral du partenaire séropositif pour HSV2 serait une stratégie à évaluer.

La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada réserve le dépistage sérologique aux femmes enceintes sans antécédent d'infection à HSV, **dont le partenaire présente une infection génitale à HSV au cours de la grossesse**. Le but est ici d'évaluer le risque de séroconversion maternelle pendant la grossesse. Ce dépistage doit être renouvelé entre la 32^{ème} et la 34^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) et doit être associé au port du préservatif (8).

D) Vaccination

Le développement d'un vaccin serait un atout primordial dans la prévention des infections néonatales à HSV, mais les vaccins actuellement disponibles ne sont pas suffisamment efficaces. Différents vaccins sont en cours d'étude : vaccins à ADN, vaccins viraux recombinants ou mutants. Les premiers essais semblaient prometteurs chez l'animal, mais l'adaptation chez l'homme a été peu concluante.

Récemment, un vaccin préparé par le laboratoire GlaxoSmithKline a semblé pouvoir faire exception. En effet, des études préliminaires ont montré une réduction du risque d'herpès génital à HSV2 chez les femmes séronégatives de couples séro-discordants. Basé sur une glycoprotéine du HSV2 (gD-2), ce vaccin permet le développement d'anticorps neutralisants similaires à ceux retrouvés lors d'une infection naturelle. Ce vaste essai clinique s'est déroulé aux États-Unis et au Canada, et a enrôlé 8 323 femmes de 18 à 30 ans. Ces patientes ont été randomisées à l'aveugle. Dans un bras, elles recevaient trois injections du vaccin expérimental (0, 1 et 6 mois) et dans l'autre bras, trois injections d'un vaccin inactivé contre l'hépatite A (bras contrôle). La survenue de lésion d'herpès génital entre le 2^{ème} et le 20^{ème} mois constituait le critère de jugement principal. Au final, sur ce critère de jugement, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (0,9 % de cas diagnostiqués dans le bras vaccin expérimental contre 1,1 % dans le bras contrôle, soit une

efficacité non significative de 20 %). De façon surprenante, ce vaccin gD-2 a montré une efficacité significative dans la réduction des épisodes d'herpès génital à HSV1, alors qu'il était destiné à prévenir les infections à HSV2. Le laboratoire n'a pas poursuivi cette étude, qui ouvre néanmoins une voie pour de futures recherches (7, 50-54).

VIII. - PRISE EN CHARGE D'UNE INFECTION À HSV EN COURS DE GROSSESSE (Tableau I)

A) Les médicaments disponibles

L'**aciclovir** est un analogue nucléosidique spécifique des cellules infectées par HSV1 ou 2 ; une fois à l'intérieur des cellules, il est sélectivement activé par une thymidine kinase virale et inhibe ainsi la réplication virale. Il traverse la barrière placentaire et est ensuite concentré et excrété par le rein foetal. On le retrouve dans le liquide amniotique et les tissus fœtaux. Bien qu'il soit concentré dans le liquide amniotique, il ne semble pas s'accumuler chez le fœtus. La biodisponibilité de la forme orale est de 20 %, des prises fréquentes sont donc nécessaires pour une efficacité optimale (47).

Le **valaciclovir**, précurseur de l'aciclovir, nécessite une métabolisation hépatique pour être actif. En revanche, sa demi-vie est plus prolongée, ce qui permet d'espacer les prises et d'obtenir ainsi une meilleure compliance (la biodisponibilité de l'aciclovir obtenu par la prise de valaciclovir est 3 à 5 fois supérieure à celle de l'aciclovir *per os*) (55, 56). Ses principaux inconvénients sont un coût plus élevé que l'aciclovir pour une efficacité comparable et un nombre d'études chez la femme enceinte nettement moindre. Aucun effet de type tératogène n'a été publié à ce jour au décours de l'utilisation de ce produit.

Le **famciclovir**, précurseur du penciclar, n'est pas recommandé pendant la grossesse en raison de l'absence d'études réalisées chez la femme enceinte (2).

B) Primo-infection en cours de grossesse

L'aciclovir *per os* (200 mg 5 fois par jour) permet de diminuer la durée et la sévérité des symptômes, quel que soit le terme ; un traitement intraveineux peut être instauré en cas de poussée sévère ou de complications neurologiques ou hépatiques à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures.

Le valaciclovir a une efficacité comparable à la dose de 500 mg 2 fois par jour (1, 9, 29).

Dans le cas d'une primo-infection survenant pendant le mois précédant l'accouchement, un traitement par aciclovir *per os* est recommandé jusqu'à l'accouchement. Lorsque la primo-infection survient avant le dernier mois, le traitement est le même que pour l'herpès génital en dehors de la grossesse (aciclovir *per os* 200 mg 5 fois par jour pendant 10 jours).

Tableau I - Conduite à tenir en cas de primo-infection ou de récurrence herpétique en cours de grossesse.

PRIMO-INFECTION	En cours de grossesse (avant 36 SA)	Aciclovir 200 mg x5/j (10 jours) ou valaciclovir 500 mg x2/j (10 jours) Puis reprendre le traitement à partir de 36 SA par : aciclovir 400 mg x3/j ou valaciclovir 500 mg x2/j jusqu'à l'accouchement Voie basse autorisée en l'absence de lésion
	À partir de 36 SA	Aciclovir 200 mg x5/j ou valaciclovir 500 mg x2/j jusqu'à l'accouchement Césarienne systématique conseillée
	À l'accouchement	Aciclovir par voie intraveineuse chez la mère puis le nouveau-né Césarienne systématique
RÉCURRENCE	En cours de grossesse	Aciclovir 200 mg x5/j (5 jours) ou valaciclovir 500 mg x2/j (5 jours) si besoin Puis reprendre le traitement à partir de 36 SA par : aciclovir 400 mg x3/j ou valaciclovir 500 mg x2/j jusqu'à l'accouchement Voie basse autorisée en l'absence de lésion
	À l'accouchement	Aciclovir 200 mg x5/j (5 jours) ou valaciclovir 500 mg x2/j (5 jours) si besoin Césarienne systématique

C) Récurrence

Quel que soit le terme, on utilise l'aciclovir *per os* (200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours) ou le valaciclovir (500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours).

Un traitement au long cours peut être mis en place pour diminuer le nombre des récurrences (si > 6 épisodes par an), soit par aciclovir (400 mg 2 fois par jour), soit par valaciclovir (500 mg/jour en une prise) (1, 9, 29).

D) Prévention d'une récurrence en fin de grossesse

Le traitement préventif est indiqué en cas de primo-infection ou de récurrence symptomatique d'herpès génital pendant la grossesse.

Dans cette indication, l'aciclovir est débuté à 36 SA à la dose de 400 mg 3 fois par jour. Ce traitement préventif permet une diminution du nombre des récurrences cliniques au moment du travail avec un odds ratio (OR) à 0,25 dans la méta-analyse de Sheffield *et al.*, du nombre de césariennes pour récurrence herpétique (OR = 0,30), mais aussi du nombre total de césariennes (OR = 0,61) et de l'excrétion virale dépistée par culture virale chez des patientes symptomatique ou non (OR = 0,11) (8, 57-63). En revanche, aucun bénéfice n'a été démontré en termes de diminution de fréquence de l'herpès néonatal, mais les études portaient sur de petits effectifs avec une puissance insuffisante (23).

Le valaciclovir (500 mg 2 fois par jour) a dans cette indication la même efficacité (63-65), même si certaines études semblent insuffisamment puissantes pour réellement conclure (66).

Par ailleurs, un bénéfice en termes de coût a été démontré pour cette prévention (67, 68) et aucun effet tératogène ou fœtotoxique n'a été rapporté à ce jour avec ces antiviraux (66, 69) ; il n'a, notamment, pas été observé d'augmentation du risque de pertes fœtales au premier ou au deuxième trimestre de la grossesse (68).

Il faut cependant rester vigilant dans la prescription et l'indication de ces médicaments car des phénomènes de résistance ont été décrits, y compris chez des patientes non traitées antérieurement.

E) Conduite à tenir en salle de travail

Une césarienne doit être réalisée devant toute lésion herpétique génitale au cours du travail, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une récurrence (sauf si le début de la récurrence date de plus de 7 jours).

En l'absence de lésion, la césarienne peut être discutée en cas de primo-infection datant de moins de 6 semaines et non traitée par antiviral, ou en cas de récurrence asymptomatique de moins de 7 jours (9). La césarienne pour la prévention de l'infection néonatale à HSV n'est pas une méthode idéale, puisque l'on estime à 1 580 le nombre de césariennes à réaliser pour prévenir un cas d'infection néonatale grave (70). Cette pratique semble diminuer de 50 à 80 % le risque de transmission néonatale (11), sans permettre une élimination complète des cas d'herpès néonataux (71).

La césarienne doit être réalisée si possible à membranes intactes ; en effet, l'intérêt d'une césarienne après 6 heures de rupture de la poche des eaux n'est pas démontré en ce

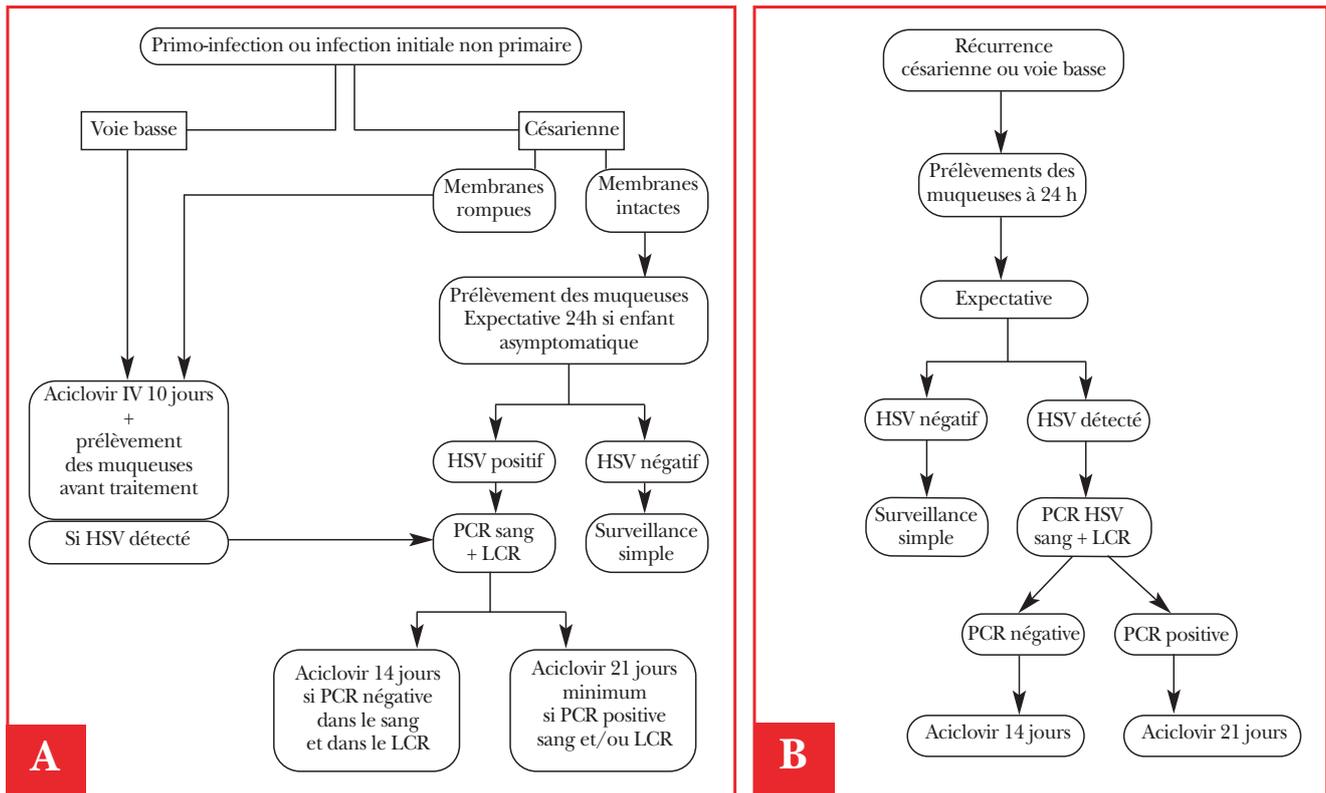


Fig. - Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques dont la mère présente des lésions génitales au cours de l'accouchement (15). A. Primo-infection. B. Récurrence.

qui concerne la prévention de l'infection néonatale (8, 9). En cas de rupture précoce à un âge gestationnel où la maturité pulmonaire fœtale n'est pas atteinte, les spécialistes recommandent un traitement par aciclovir intraveineux à la dose de 15 mg/kg/jour en 3 injections sans dépasser 1 200 mg/jour (29).

En salle de travail, il faut par ailleurs proscrire pH au scalp ou pose d'une électrode de scalp, forceps, ventouses et rupture artificielle des membranes chez les patientes sans lésions avec suspicion d'excrétion virale ou chez les patientes symptomatiques refusant la césarienne (23, 29).

Le badigeonnage antiseptique n'est cité dans aucune recommandation récente concernant les patientes aux antécédents d'herpès génital (7, 8).

IX. - PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ

Tout nouveau-né à risque d'infection néonatale à HSV doit bénéficier d'un examen initial soigneux, y compris chez les nouveau-nés de patientes avec antécédent d'herpès sans récurrence pendant la grossesse.

En cas de lésions génitales chez la mère, des prélèvements systématiques doivent être réalisés chez les enfants asymptomatiques pour culture et PCR (bouche, nasopharynx, yeux). Ces prélèvements peuvent éventuellement être complétés (urines, selles, rectum,...). Il est recommandé

de réaliser ces prélèvements plus de 24 heures après la naissance pour éviter une contamination d'origine maternelle : si ces échantillons sont positifs, ils prouvent une véritable infection néonatale (15).

A) Prise en charge des nouveau-nés asymptomatiques dont la mère présente des lésions génitales au cours de l'accouchement (Figure)

Primo-infection ou infection initiale non primaire chez une patiente ayant accouché par voie basse ou par césarienne à membranes rompues. Un traitement antiviral doit être débuté précocement chez l'enfant. Le délai du prélèvement des muqueuses (dès la naissance *versus* à 24 heures de vie) reste controversé. Si le prélèvement est positif, il devra être complété d'une PCR HSV dans le sang et dans le LCR afin de déterminer la durée du traitement ; si le prélèvement est négatif, le traitement antiviral peut être stoppé après 10 jours (15).

Primo-infection ou infection initiale non primaire chez une patiente ayant accouché par césarienne à membranes intactes. Le risque d'herpès néonatal est faible et à condition que l'enfant se porte bien, il est possible d'attendre 24 heures sans traitement pour réaliser les prélèvements d'usage. Si les prélèvements sont positifs, l'enfant doit recevoir un traitement d'infection néonatale ; si les prélèvements sont négatifs, une simple surveillance s'applique (15).

Récurrence chez une patiente ayant accouché par voie basse ou par césarienne. Le risque étant également faible, il convient d'appliquer la même approche que pour une primo-infection chez une patiente ayant accouché par césarienne à membranes intactes (15).

À noter : le « bain antiseptique », notamment « bétadiné », est contre-indiqué chez les nouveau-nés (9), et cette pratique n'est pas mentionnée dans les recommandations les plus récentes (8, 15, 29).

B) Prise en charge des nouveau-nés symptomatiques

1) Prélèvements biologiques

Un nouveau-né symptomatique doit bénéficier des mêmes prélèvements systématiques associés à une ponction lombaire et à un prélèvement sanguin pour recherche par PCR (15), ainsi qu'au prélèvement de toute lésion cutanéomuqueuse suspecte.

La sérologie ne présente aucun intérêt chez le nouveau-né : d'une part, les anticorps maternels ne peuvent pas être différenciés de ceux de l'enfant et, d'autre part, l'enfant perd sa capacité à produire des anticorps anti-HSV en cas d'infection sévère (9, 15).

2) Traitement d'attaque

Le traitement du nouveau-né repose sur l'aciclovir à la dose de 60 mg/kg/jour en 3 prises par voie intraveineuse et pour une durée de 14 jours dans une infection touchant la peau, les muqueuses ou l'œil, et de 21 jours dans une infection disséminée ou une atteinte du SNC (9, 15, 29, 72). Un topique ophtalmique (trifluridine) est associé en cas d'atteinte oculaire.

Ce traitement intraveineux instauré dans les plus brefs délais réduit le taux de mortalité à 30 % pour les enfants atteints d'infection disséminée, et à 6 % pour ceux présentant une atteinte du SNC (7) (Tableau II).

Il faut veiller à une bonne hydratation et à une adaptation des posologies à la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité (72).

Il existe aussi un risque de neutropénie transitoire, le plus souvent sans conséquence. Il est donc recommandé de réaliser une numération globulaire 2 fois par semaine. En cas de neutropénie inférieure à 500 pendant 2 ou

3 jours de suite, la dose d'aciclovir doit être diminuée et un traitement par G-CSF doit être mis en place (29, 72).

Le traitement *per os* n'a pas d'indication chez le nouveau-né dans le traitement d'attaque (29).

Quelques cas de mutants de HSV résistants à l'aciclovir ont été rapportés, ce qui conduit à des réflexions sur la prescription des antiviraux, mais ne doit pas conduire à un retard à l'instauration du traitement. Ces mutations doivent être gardées à l'esprit et un relais rapide par foscarnet doit être effectué en cas de réponse incomplète ou de rechute sous aciclovir (73).

3) Traitement d'entretien

La Société Canadienne de Pédiatrie recommande actuellement de poursuivre un traitement antiviral *per os* pendant 6 mois après toute infection néonatale à HSV. La posologie recommandée est de 300 mg/m² par dose administrée, 3 fois par jour. Ce traitement a montré une nette efficacité en termes de développement neurologique pour les méningo-encéphalites herpétiques. Il est également recommandé pour les infections cutanées et les infections disséminées, même si son efficacité semble moindre (15).

4) Suivi au long cours

Les enfants doivent bénéficier d'un suivi rapproché pour le dépistage d'éventuelles séquelles neurologiques, mais aussi pour le dépistage de toute récurrence. Il n'y a pas de consensus mais une forte recommandation à réaliser une ponction lombaire avec recherche de HSV dans le LCR à chaque récurrence cutanée, et à introduire ensuite un traitement par aciclovir intraveineux (9, 29).

C) Prévention de la transmission post-natale

L'allaitement est autorisé en l'absence de lésions herpétiques au niveau des mamelons et des seins, en protégeant le nouveau-né des contacts avec les lésions ou les sécrétions infectées (2, 15). Les femmes atteintes d'herpès labial doivent porter un masque jetable lorsqu'elles touchent le nouveau-né et ce jusqu'à cicatrisation des lésions (23, 29). Il leur est conseillé de ne pas embrasser leur enfant durant cette période (15). Les personnes de l'entourage atteintes d'herpès labial ne doivent pas approcher le nouveau-né avant une cicatrisation complète des lésions.

Tableau II - Efficacité du traitement de l'herpès néonatal par antiviral en intraveineux (7).

TYPE D'ATTEINTE	MORTALITÉ	
	Sans traitement	Avec traitement antiviral iv
Herpès disséminé	85 %	31 %
Méningo-encéphalite herpétique	50 %	6 %
Herpès cutané	0 %	0 %

X. - CONCLUSION

Des progrès ont été réalisés dans le domaine de la prévention des infections néonatales à HSV, mais il reste beaucoup à faire étant donné le caractère péjoratif de cette infection en termes de morbi-mortalité. L'outil indispensable et encore manquant est un test de diagnostic rapide permettant de savoir s'il existe ou non une excrétion virale à l'entrée en salle de travail.

Le développement d'un vaccin efficace est une réelle perspective d'avenir, mais qui nécessite de nombreuses mises au point avant une éventuelle utilisation.

Dans un futur plus immédiat, il est indispensable que médecins et sages-femmes redoublent de vigilance lors de l'examen et de l'interrogatoire des patientes pour ne pas passer à côté du diagnostic des formes frustes. Ces premiers efforts diminueraient déjà en partie les cas d'infections néonatales. Une utilisation plus large du valaciclovir par rapport à l'aciclovir permettrait sûrement une meilleure observance et contribuerait à la diminution du nombre de cas d'herpès néonatal.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) ACOG practice bulletin. Gynecologic herpes simplex virus infections. *Obstet Gynecol* 2004; **104** (5) : 1111-7.
- (2) Brown ZA, Gardella C, Wald A, Morrow RA, Corey L. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; **106** (4) : 845-57.
- (3) Kulhanjian J, Soroush V, Au D, Bronzan RN, Yasukawa LL, Weylman LE, *et al.* Identification of women at unsuspected risk of primary infection with herpes simplex virus type 2 during pregnancy. *N Engl J Med* 1992; **326** : 916-20.
- (4) Gardella C, Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Krantz E, *et al.* Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005; **106** : 268-74.
- (5) Brown ZA, Selke SA, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, *et al.* Acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; **337** : 509-15.
- (6) Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, *et al.* Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med* 1991; **324** : 1247-52.
- (7) Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 2009; **361** : 1376-85.
- (8) Steben M, Money Deborah. Directive clinique sur la prise en charge du virus de l'herpès simplex pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; **30** (6) : 520-6.
- (9) Braig S, Chanzy B (ANAES). Management of mucocutaneous herpes in the immunocompetent patient (excluding ocular manifestations). *Gynecol Obstet Fertil* 2002; **30** : 433-49.
- (10) American Academy of Pediatrics. Herpes simplex virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th edn. Elk Grove Village: AAP, 2012, pp. 363-73.
- (11) Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; **289** : 203-9.
- (12) Nilsen A, Mwakagile D, Marsden H, Langeland N, Matre R, Haarr L. Prevalence of, and risk factors for, HSV 2 antibodies in sexually transmitted disease patients, healthy pregnant females, blood donors and medical students in Tanzania and Norway. *Epidemiol Infect* 2005; **133** (5) : 915-25.
- (13) Wald A. Herpes simplex virus type 2 transmission: risk factors and virus shedding. *Herpes* 2004; **11** (Suppl 3) : 130A-137A.
- (14) Sacks SL, Griffiths PD, Corey L, Cohen C, Cunningham A, Dusheiko GM, Self S, Spruance S, Stanberry LR, Wald A, Whitley RJ. HSV-2 transmission. *Antiviral Res* 2004; **63** (Suppl 1) : S27-35.
- (15) Upton D Allen, Joan L Robinson; Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. *Paediatr Child Health* 2014; **19** (4) : 201-6.
- (16) Thurman RH, König K, Watkins A, Weerasiri T, Permezal M. Fulminant herpes simplex virus hepatitis failure in pregnancy requiring liver transplantation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; **50** : 491-8.
- (17) Jacques SM, Qureshi F. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy: a clinicopathologic study of three cases. *Hum Pathol* 1992; **23** (2) : 183-7.
- (18) Yaziji H, Hill T, Pitman TC, Cook CR, Schrodt GR. Gestational herpes simplex virus hepatitis. *South Med J* 1997; **90** (3) : 347-51.
- (19) Allen RH, Tuomala RE. Herpes simplex virus hepatitis causing acute liver dysfunction and thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; **106** : 1187-9.
- (20) Luzar B, Ferlan-Marolt V, Poljak M, Sojar V, Stanisavljevic D, Bukovac T, Markovic S. Acute fatty liver of pregnancy – an underlying condition for herpes simplex virus type 2 fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *Z Gastroenterol* 2005; **43** (5) : 451-4.
- (21) Morteale KJ, Barish MA, Yucel KE. Fulminant herpes hepatitis in an immunocompetent pregnant woman: CT imaging features. *Abdom Imaging* 2004; **29** (6) : 682-4.
- (22) Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; **54** (7) : 463-8.
- (23) Gardella C, Brown Z. Prevention of neonatal herpes. *BJOG* 2011; **118** (2) : 187-92.
- (24) Tronstein E, Johnston C, Huang ML, *et al.* Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA* 2011; **305** (14) : 1441-9.
- (25) Verspyck E. Herpès génital et grossesse : mesures préventives. In : Cabrol D, Pons JC, Goffinet F. *Traité d'obstétrique*. Ed Flammarion 2004.
- (26) Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther* 2006; **10** (1) : 17-28.
- (27) Cone RW, Hobson AC, Brown Z, Ashley R, Berry S, Winter C, Corey L. Frequent detection of genital herpes simplex virus DNA by polymerase chain reaction among pregnant women. *JAMA* 1994; **272** (10) : 792-6.
- (28) Gardella C, Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Krantz E, Corey L. Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005; **106** (2) : 268-75.
- (29) Canadian Paediatric Society. Current management of herpes simplex infection in pregnant women and their newborn infants. *J Paediatr Child Health* 2006; **11** : 363-5.
- (30) Diguët A, Patrier S, Eurin D, Chouchene S, Marpeau L, Laquerriere A, Verspyck E. Prenatal diagnosis of an exceptional intrauterine herpes simplex type 1 infection. *Prenat Diagn* 2006; **26** : 154-7.
- (31) Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; **357** : 1513-8.
- (32) Light IJ. Postnatal acquisition of herpes simplex virus by the newborn infant: a review of the literature. *Paediatrics* 1979; **63** : 480-2.

- (33) Yeager AS, Ashley RL, Corey L. Transmission of herpes simplex virus from the father to the neonate. *J Pediatr* 1983 ; **103** : 905-7.
- (34) Kohelet D, Katz N, Sadan O, Somekh E. Herpes simplex virus infection after vacuum-assisted vaginally delivered infants of asymptomatic mothers. *J Perinatol* 2004 ; **24** (3) : 147-9.
- (35) Sadan O, Dishi M, Somekh E, Kohelet D, Lurie S, Glezerman M. Vacuum extraction and herpes simplex virus infection. *Int J Gynecol Obstet* 2005 ; **89** (3) : 242-6.
- (36) Brown Z, Vontver LA, Benedetti J *et al*. Effects on infants of first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med* 1987 ; **317** : 1246-51.
- (37) Malm G, Berg U, Forsgren M. Neonatal herpes simplex: clinical findings and outcome in relation to type of maternal infection. *Acta Paediatr* 1995 ; **84** : 256-60.
- (38) Hoppen T, Eis-Hubinger AM, Schild RL, Enders G, Hansmann M, Rister M, Bartmann P. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Klin Padiatr* 2001 ; **213** (2) : 63-8
- (39) Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reprod Toxicol* 2006 ; **21** (4) : 436-45.
- (40) Vasileiadis GT, Roukema HW, Romano W, Walton JC, Gagnon R. Intrauterine herpes simplex infection. *Am J Perinatol* 2003 ; **20** (2) : 55-8.
- (41) Chatterjee A, Chartrand SA, Harrison CJ, Fely-Duckworth A, Bewtra C. Severe intrauterine herpes simplex disease with placentitis in a newborn of a mother with recurrent genital infection at delivery. *J Perinatol* 2001 ; **21** (8) : 559-64.
- (42) Mets MB. Eye manifestations of intrauterine infections. *Ophthalmol Clin North Am* 2001 ; **14** (3) : 521-31.
- (43) Brown Z. Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes* 2004 ; **11** (Suppl 3) : 175A-186A.
- (44) Kimberlin D, Lin CY *et al*. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001 ; **108** : 223-9.
- (45) Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005 ; **16** (4) : 271-81.
- (46) Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003 ; **14** (2) : 83-9.
- (47) Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, Corey L, Unadkat JD, Hensleigh PA, Arvin AM, Prober CG, Connor JD. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; **164** (2) : 569-76.
- (48) Casper C, Wald A. Condom use and the prevention of genital herpes acquisition. *Herpes* 2002 ; **9** (1) : 10-4.
- (49) Mark KE, Kim HN, Wald A, Gardella C, Reed SD. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; **194** (2) : 408-14.
- (50) Gerdts V, Tsang C, Griebel PJ, Babiuk LA. DNA vaccination *in utero*: a new approach to induce protective immunity in the newborn. *Vaccine* 2004 ; **22** : 1717-27.
- (51) Jones CA, Cunningham AL. Vaccination strategies to prevent genital herpes and neonatal herpes simplex virus disease. *Herpes* 2004 ; **11** (1) : 12-7.
- (52) Jones CA, Cunningham AL. Development of prophylactic vaccines for genital and neonatal herpes. *Expert Rev Vaccines* 2003 ; **2** (4) : 541-9.
- (53) Corey L, Langenberg A, Ashley R, Sekulovich R, Izu A, Douglas J, Handsfield H, Warren T, Marr L, Tyring S, DiCarlo R, Adimora A, Leone P, Dekker C, Burke R, Leong W, Straus S. Recombinant glycoprotein vaccine for prevention of genital HSV-2 infection. Two randomised controlled trials. *JAMA* 1999 ; **281** (4) : 331-40.
- (54) RB Belshe *et al*. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 2012 ; **366** (1) : 26-35.
- (55) Kimbelin DF, Weller S, Whitley RJ, Andrews WW, Hauth JC, Lakeman F, Miller G. Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; **179** (4) : 846-51.
- (56) Wald A, Selke S, Warren T, Aoki FY, Sacks S, Diaz-Mitoma F, Corey L. Comparative efficacy of famciclovir and valaciclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis* 2006 ; **33** (9) : 529-33.
- (57) Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, Corey L. A double-blind, randomised, 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.
- (58) Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first episode genital herpes. *Obstet Gynecol* 1996 ; **87** : 69-73.
- (59) Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent clinical recurrences at delivery after first episode genital herpes in pregnancy: an open-label trial. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001 ; **9** : 75-80.
- (60) Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Schez PJ, Jackson GL, Wendel GD. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002 ; **10** : 71-7.
- (61) Braig S, Luton D, Sibony O, Edlinger C, Boissinot C, Blot P, Oury JF. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy prevents recurrent genital herpes and viral shedding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; **96** : 55-8.
- (62) Brocklehurst P, Kinghorn G, Carney O, Helsen K, Ross E, Ellis E, *et al*. A randomised placebo controlled trial of suppressive acyclovir in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1998 ; **105** : 275-80.
- (63) Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, Stuart GS, Wendel GD. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003 ; **102** (6) : 1396-403
- (64) Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, *et al*. Once daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004 ; **350** : 11-20.
- (65) Kimberlin DF, Andrews WW. Pharmacokinetics of valacyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; **179** : 846-51.
- (66) 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.
- (67) Randolph AG, Hartshorn RM, Washington AE. Acyclovir prophylaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: a cost effectiveness analysis. *Obstet Gynecol* 1996 ; **88** : 603-10.
- (68) Scott LL, Alexander J. Cost-effectiveness of acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes in term pregnancy. *Am J Perinatol* 1998 ; **15** (1) : 57-62.
- (69) Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, *et al*. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004 ; **70** : 201-7.
- (70) Randolph AG, Washington AE, Prober CG. Cesarean delivery for women presenting with genital herpes lesions: efficacy, risks and cost. *JAMA* 1993 ; **270** : 77-82.
- (71) ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: No. 82, June 2007: Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007 ; **109** (6) : 1489-98.
- (72) Kimberlin D, Lin CY *et al*. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001 ; **108** : 230-8.
- (73) Levin MJ, Weinberg A, Leary JJ, Sarisky RT. Development of acyclovir-resistant herpes simplex virus early during the treatment of herpes neonatorum. *Pediatr Inf Dis J* 2001 ; **20** : 1094-7.