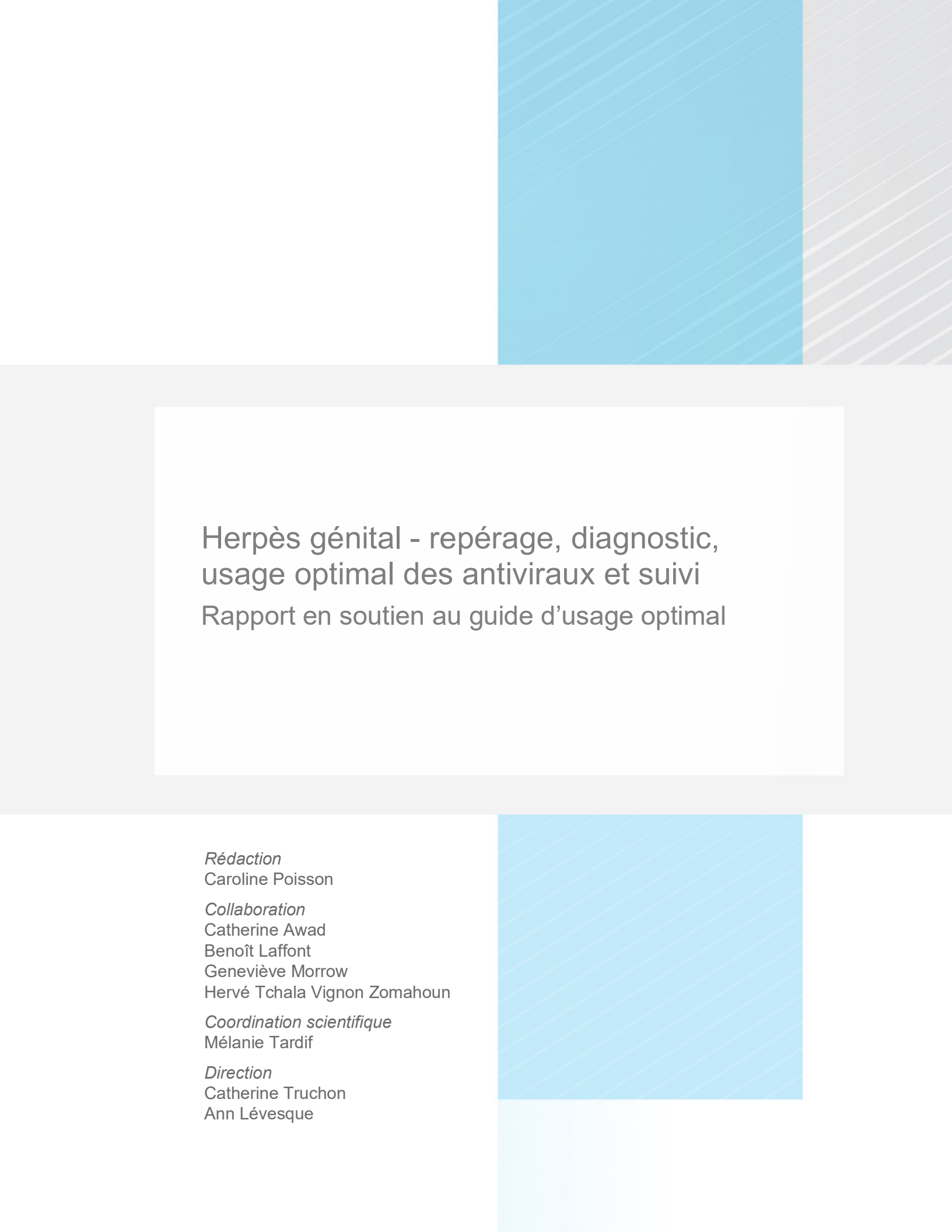


Herpès génital - repérage, diagnostic,
usage optimal des antiviraux et suivi
Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Herpès génital - repérage, diagnostic, usage optimal des antiviraux et suivi Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédaction

Caroline Poisson

Collaboration

Catherine Awad

Benoît Laffont

Geneviève Morrow

Hervé Tchala Vignon Zomahoun

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Caroline Poisson, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.

Collaboratrices et collaborateurs internes

Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.

Benoît Laffont, Ph. D.

Geneviève Morrow, Ph. D.

Hervé Tchala Vignon Zomahoun, Ph. D.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., Ms. Sc. Adm.

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Traductions Alain Gélinas, inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN 978-2-550-98937-0 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Herpès génital - repérage, diagnostic, usage optimal des antiviraux et suivi. Rapport en soutien au guide d'usage optimal, rédigé par Caroline Poisson. Québec, Qc : INESSS; 2024. 190 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

M^{me} Bianca Beloin-Jubinville, pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^{re} Isabelle Boucoiran, gynécologue obstétricienne spécialisée en médecine fœto-maternelle, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal

D^r Samuel De l'Étoile-Morel, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal

D^r Claude Fortin, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal

D^{re} Annie-Claude Labbé, microbiologiste-infectiologue, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Stéphanie Michaud, sciences infirmières, infirmière clinicienne, coordonnatrice, Clinique ITSS Sécure de La Cité Médicale, Québec

D^{re} Martine Morin, médecin de famille, Clinique de planning, santé sexuelle et planification familiale, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie, Sherbrooke

M^{me} Julie Poirier, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches, Groupe de médecine de famille (GMF) Saint-Étienne, Lévis

Lectrices externes

Pour ce rapport les lectrices externes sont :

D^{re} Mirabelle Kelly, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Granby

D^{re} Cécile Tremblay, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Hôtel-Dieu

D^{re} Chantale Vachon-Marceau, obstétricienne-gynécologue, spécialiste en médecine fœto-maternelle, Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M. Jean-Daniel Cyr, IPSPL, conseiller-cadre en soins infirmiers spécialisés volet IPS, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches

M^{me} Mélanie Déraspe, intervenante responsable du projet Info-Herpès, Montréal

M^{me} Catherine Drolet, intervenante en sexologie, responsable du projet Info-Herpès, Montréal

M^{me} Elvira Gallant, coordonnatrice des services de santé et des services sociaux en milieu carcéral, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS), Montréal

M. Michel Godin, IPSPL au Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Valérie Jodoin, médecin de famille, médecine d'urgence, chef de service médical, médecine carcérale, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Laurence Mersilian, directrice générale, Centre associatif polyvalent d'aide hépatite C (CAPAHC)

M^{me} Valérie Paquet, pharmacienne CIUSS de l'Estrie – CHUS, GMF-U Jacques-Cartier, Sherbrooke

D^r René Wittmer, médecin de famille, professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal, Montréal

Déclaration d'intérêts

L'auteure de ce rapport déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux. Les membres du comité consultatif et les lectrices externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Isabelle Boucoiran, récipiendaire d'une bourse de chercheuse clinicienne – Junior 2 du Fonds de recherche du Québec – Santé (FRSQ). Participe à l'administration, à titre d'investigatrice principale, des financements de recherche fournis par le MSSS/FRSQ, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), les National Institutes of Health (NIH), la Fondation du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, Altona et Ferring. Consultante pour Pfizer. Membre du comité des maladies infectieuses de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) – à ce titre, invitée à des conférences et rédactrice de recommandations cliniques.

D^{re} Annie-Claude Labbé, membre du Comité consultatif national sur les infections transmissibles sexuellement et par le sang (CCN-ITSS) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), membre du Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI) et présidente du Comité sur les infections transmises sexuellement et par le sang (CITSS) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Consultante occasionnelle auprès de l'INSPQ dans le domaine des ITSS. Participation à des conférences (p. ex. conférence annuelle de l'Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) - Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID), Roche Codeveloped Accredited Learning Activity).

M^{me} Bianca Beloin-Jubinvile, poste d'administratrice au conseil d'administration de l'Association des pharmaciens d'établissements de santé du Québec (APES) depuis 2015, dernière année de mandat en cours. Présentation de quelques formations au sein du CIUSSS de l'Estrie en techniques de pharmacie au Cégep de Drummondville pour le volet Infectiologie. Formation en cours de développement avec l'Université de Montréal sur un sujet relatif à l'infectiologie. Présentations occasionnelles dans le cadre de formations à l'APES sur divers sujets concernant l'infectiologie. Étude locale en cours au CIUSSS de l'Estrie sur l'utilisation de voriconazole afin de valider la pratique et les processus. Membre du Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie depuis 2012, secrétaire du Regroupement depuis 2021.

D^{re} Mirabelle Kelly, comité-conseil (*advisory board*) pour ViiV Healthcare (Cabenuva) et Ferring Pharmaceuticals (RBX2660), conférencière pour Abbvie et Cabenuva.

M^{me} Julie Poirier, participation aux travaux d'un comité consultatif ou d'un comité-conseil pour Bayer, animation d'une table ronde pour Novo Nordisk, Avsana. Présidente de l'Ordre régional des infirmières et infirmiers de Chaudière-Appalaches.

D^{re} Cécile Tremblay, financement de recherche (AstraZeneca et Merck), participation aux travaux d'un comité consultatif ou d'un comité-conseil, présentation de conférences, rédaction d'articles ou services de consultation (Merck, Gilead, ViiV, AstraZeneca, Medicago, Abbvie, Pfizer, GKS, Sanofi, Moderna), frais de déplacement associés à des activités scientifiques (CAHR-ViiV), participation à un projet de recherche (Pfizer, Moderna, AstraZeneca), financement de recherche (NIH, CIHR, FRSQ), opinion en faveur de la nécessité de la prophylaxie préexposition (PrEP).

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VII
SIGLES ET ACRONYMES	XII
INTRODUCTION.....	1
1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS	4
1.1 Cadre d'évaluation.....	4
1.2 Méthodologie sommaire.....	5
1.2.1 Questions d'évaluation	5
1.3 Description des documents retenus	8
2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	11
2.1 Mises à jour et nouveautés	11
2.2 Généralités.....	12
2.2.1 Étiologie.....	12
2.2.2 Épidémiologie	14
2.2.3 Populations à risque et facteurs de risque	15
2.2.4 Transmission	16
2.2.5 Répercussions de l'infection	19
2.3 Dépistage	23
2.3.1 Grossesse.....	25
2.4 Démarche diagnostique	27
2.4.1 Définitions	27
2.4.2 Démarche diagnostique	29
2.4.3 Présentation clinique	31
2.4.4 Analyses de biologie médicale permettant de confirmer le diagnostic	38
2.5 Traitements pharmacologiques	53
2.5.1 Principes de traitement.....	53
2.5.2 Traitement d'un épisode initial de l'herpès génital.....	65
2.5.3 Traitement épisodique des récurrences.....	80
2.5.4 Traitement supprimeur	106
2.5.5 Traitement des infections compliquées, disséminées ou résistantes	133
2.6 Prise en charge	133
2.6.1 Déclaration obligatoire.....	133
2.6.2 Intervention auprès de la personne atteinte	134
2.6.3 Intervention auprès des partenaires.....	144
2.7 Suivi	145
2.8 Consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté	147
2.9 Interventions préventives	149

2.9.1	Particularités pendant la grossesse	150
2.9.2	Personnes qui vivent avec le VIH	151
FORCES ET LIMITES		154
CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX.....		157
MISE À JOUR		160
ANNEXE I		161
	Présentation clinique de l'herpès génital	161
ANNEXE II		162
	Méthodologie détaillée.....	162
RÉFÉRENCES.....		181

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modifications à l'issue des travaux de 2024	11
Tableau 2	Données de 2019 à 2024 sur les volumes et les coûts des analyses de biologie médicale pour diagnostiquer l'herpès génital	40
Tableau 3	Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital.....	78
Tableau 4	Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital	102
Tableau 5	Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement supprimeur de l'herpès génital.....	130
Tableau I-1	Présentation clinique et diagnostics différentiels de l'herpès génital	161
Tableau II-1	Autres aspects ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur	162
Tableau II-2	Sources d'information et type de revue pour documenter les questions d'évaluation et les aspects ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur	163
Tableau II-3	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique).....	168
Tableau II-4	Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires	170
Tableau II-5	Codes et procédures de biologie médicale associée au VHS.....	174
Tableau II-6	Formulation des recommandations	178

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Volume des analyses de biologie médicale pour les sept derniers exercices financiers.....	43
----------	---	----

RÉSUMÉ

Introduction

L'herpès résulte d'une infection par le virus Herpès simplex (VHS) de type 1 (VHS-1) ou de type 2 (VHS-2), laquelle peut se présenter de différentes façons (p. ex. herpès labial, génital ou atteinte oculaire). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime que 67 % de la population (3,7 milliards de personnes de moins de 50 ans) est infectée par le VHS-1 et que 11 % de la population (491 millions de personnes âgées de 15 à 49 ans) est infectée par le VHS-2.

Bien que le virus puisse demeurer inactif pendant des années à la suite de l'infection initiale, sa réactivation épisodique peut provoquer des récurrences cliniques caractérisées par des lésions ulcéraires ainsi qu'une excrétion virale intermittente subclinique. En considérant l'absence de test de dépistage fiable dans la population asymptomatique et les répercussions psychosexuelles parfois importantes qui découlent d'un diagnostic d'herpès génital, l'INESSS a jugé pertinent de mener des travaux, selon son processus scientifique usuel, afin de mettre à jour ses recommandations et repères cliniques véhiculés au sein du guide d'usage optimal des traitements de l'herpès génital.

Méthodologie

Pour ces travaux, les questions d'évaluation ont été formulées de manière à couvrir les dimensions populationnelle, clinique et organisationnelle découlant de [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. En collaboration avec un conseiller en information scientifique (bibliothécaire), une recherche systématique de la littérature scientifique publiée entre janvier 2018 et juillet 2023 a été effectuée dans plus de trois bases de données bibliographiques. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée à l'été 2023 en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées en infectiologie, d'agences d'évaluation des technologies de la santé et d'autres organisations qui ont émis des recommandations sur l'herpès génital. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ou par l'agence américaine ou européenne ont aussi été consultées. Une vigie informationnelle ciblée de cette littérature a été faite jusqu'en juin 2024. Les bases de données bibliographiques ont été interrogées une nouvelle fois en décembre 2023 en ciblant des essais cliniques à répartition aléatoire portant sur l'efficacité de différents régimes d'antiviraux pour le traitement d'un épisode initial primaire ou d'une récurrence de l'herpès génital. Pour la revue systématique des guides de pratique clinique et celle sur l'efficacité des différents régimes posologiques d'antiviraux, la sélection des documents, l'extraction de l'information et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été menées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'appréciation de la preuve scientifique sur différents paramètres de l'efficacité des régimes posologiques a été effectuée à l'aide de l'outil GRADE.

L'analyse et la synthèse des données et éléments contextuels recueillis ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. Cette analyse a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des données relatives aux volumes tirées du fichier Centralab du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec et sur les perspectives des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé. L'identification des repères cliniques clés, la modification ou la formulation de recommandations ont été faites en collaboration avec les membres du comité consultatif, en se basant notamment sur l'appréciation de l'ensemble documenté de la preuve. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

Principaux constats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été considérés comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et mieux outiller les professionnels de la santé dans la prise en charge des personnes atteintes d'herpès génital.

Informar sur les limites de la sérologie spécifique de type afin d'en favoriser une utilisation cliniquement pertinente

L'herpès génital ne se dépiste pas, mais il se diagnostique plutôt au moment d'un épisode symptomatique. En effet, puisque la spécificité de la sérologie est faible et que le taux de résultats faussement positifs est élevé, cette analyse est peu utile pour le dépistage de l'herpès génital chez les personnes asymptomatiques et sans un test de confirmation. Le recours à la sérologie spécifique de type (VHS-1 et VHS-2) pourrait néanmoins être cliniquement pertinent pour contribuer à établir ou à exclure le diagnostic d'herpès génital lorsque la détection virale ne peut être effectuée ou qu'elle donne un résultat négatif, et ce, en présence de symptômes récurrents, de lésions atypiques ou de lésions en voie de guérison. Elle peut aussi s'avérer utile pour vérifier le statut sérologique des partenaires réguliers des personnes infectées et pour appuyer le diagnostic, puis guider le counseling en lien avec le risque de transmission (en présence de sérodifférence).

Optimiser le diagnostic pour réduire les impacts psychosexuels et la transmission néonatale

Un diagnostic d'herpès génital basé uniquement sur l'histoire médicale et un examen physique peut fréquemment être imprécis et ne permet pas de distinguer le VHS des autres maladies causant des ulcères génitaux. Afin d'éviter que des personnes vivent avec le fardeau psychologique de l'herpès génital à la suite d'un diagnostic erroné, il est impératif, en présence de lésions, de recourir à une évaluation clinique et à un test de détection virale pour confirmer le diagnostic d'herpès génital. Le test d'amplification des acides nucléiques, qui permet la distinction du type de VHS, est hautement sensible et spécifique si prélevé adéquatement, au moment opportun, et transporté dans les bonnes conditions. Il s'agit donc de l'analyse de choix pour confirmer le diagnostic d'herpès génital. En cas de suspicion d'herpès génital, mais s'il n'y a pas de lésions au moment de la consultation, la personne est invitée à revoir un professionnel de la santé au moment de l'apparition de nouvelles lésions afin d'effectuer un prélèvement. Lorsqu'un diagnostic d'herpès génital est confirmé par un test de détection virale, il n'est toutefois pas nécessaire de répéter ce test ultérieurement.

Pendant une grossesse, l'identification d'une infection primaire est importante en raison du risque accru de transmission verticale. Puisqu'il est impossible de distinguer une infection primaire d'une récurrence uniquement sur la base des symptômes et signes, le diagnostic d'une infection primaire pendant la grossesse s'appuie sur la combinaison d'un test de détection virale et un résultat négatif de sérologie ou une preuve clinique de séroconversion.

Choisir un traitement antiviral qui favorise l'observance

Le valacyclovir, l'acyclovir et le famciclovir sont trois antiviraux qui agissent sur la réplication virale et qui peuvent être administrés pour traiter les différents types d'épisodes herpétiques (initial primaire, récurrence). Au Québec, le valacyclovir représente depuis longtemps le premier choix de traitement, notamment en raison de sa fréquence d'administration réduite par rapport aux autres antiviraux. Or, depuis quelques années, l'état des connaissances scientifiques a évolué et de nouveaux régimes posologiques favorisant une meilleure adhésion (fréquence d'administration réduite ou faible nombre de comprimés) ont été étudiés dans différents contextes et populations. Basées sur les preuves scientifiques les plus récentes, de nouvelles options posologiques ont été identifiées, notamment pour traiter de façon épisodique les récurrences.

Faciliter la prise en charge en première ligne des personnes qui vivent avec le VIH ou des personnes enceintes

Pour soutenir la prise en charge des populations particulières, laquelle n'était pas abordée dans la version antérieure de l'outil clinique, des options de traitement ont été ajoutées pour les cas de grossesse et les personnes qui vivent avec le VIH. Ces options s'accompagnent également de repères cliniques spécifiques à ces populations.

Pour le traitement d'un épisode initial primaire d'herpès génital ainsi que pour la gestion épisodique des récurrences pendant la grossesse, les régimes posologiques d'acyclovir ou de valacyclovir sont généralement les mêmes que ceux pour la population générale. Toutefois, en raison de la clairance rénale plus importante en cas de grossesse, les doses d'antiviraux administrées pour le traitement supprimeur des récurrences sont plus élevées que les doses employées dans la population générale. Le risque de récurrences au moment de l'accouchement, et donc la nécessité de procéder à une césarienne, sont réduits lorsqu'un traitement antiviral supprimeur est entamé à partir de 36 semaines – ou dès l'apparition d'un épisode ou d'une récurrence, selon le jugement clinique.

Dans les études portant sur les personnes qui vivent avec le VIH, la proportion de participants dont le système immunitaire est compromis ou qui sont en thérapie antirétrovirale est variable, et les doses d'antiviraux étudiées sont généralement plus élevées que pour la population générale. Néanmoins, des spécialistes en infections transmissibles sexuellement prescrivent généralement le même traitement que pour la population générale si la fonction immunitaire de la personne qui vit avec le VIH est contrôlée. Cependant, des doses plus élevées sont prescrites si sa fonction immunitaire est compromise.

Réduire le risque d'infection néonatale par le repérage pendant la grossesse et au moment de l'accouchement

En raison de la gravité de l'infection néonatale, il est important de questionner les personnes enceintes et leurs partenaires sur les symptômes de l'herpès génital et de discuter des risques associés en cas d'atteinte de l'un ou l'autre des partenaires.

Bien que la césarienne ne protège pas complètement de la transmission verticale, elle est efficace pour en réduire le risque. Puisque ce risque est plus élevé en présence d'un épisode initial primaire, de lésions au niveau du col de l'utérus ou d'accouchement par voie vaginale, il est important d'envisager la possibilité d'herpès génital au moment de l'accouchement et de procéder à un examen clinique à la recherche de lésions chez les personnes connues pour cette infection.

Un counseling qui va au-delà d'un simple suivi

Le counseling est une composante importante de la prise en charge des personnes atteintes d'herpès génital, puisque l'impact psychologique du diagnostic peut être considérable. Cette étape, qui permet notamment de normaliser l'infection, sans toutefois la banaliser, vise à réduire la transmission, mais aussi la stigmatisation, l'incompréhension et les préoccupations relatives à l'herpès génital. Un counseling de qualité consiste à aborder plusieurs points comme la prévalence de l'infection, la chronicité de la maladie, ses principaux symptômes, l'éventualité des récurrences, l'excrétion virale asymptomatique et les différences entre les types de virus. Les facteurs de risque, les méthodes préventives, les modes de transmission et l'intérêt de la divulgation aux partenaires sont également des thèmes qu'il est important d'aborder, tout comme les options de traitement.

À la suite d'un nouveau diagnostic d'herpès génital, le counseling post-test permet d'apprécier l'état de la personne et sa réponse au traitement. Par la suite, chez les personnes atteintes de l'herpès génital, un suivi annuel permet de réévaluer la pertinence de poursuivre un traitement supprimeur ou d'apprécier l'efficacité d'une gestion épisodique des récurrences.

Enjeux organisationnels soulevés lors des travaux

Certains enjeux organisationnels ont été identifiés lors des consultations, notamment la confirmation du diagnostic d'herpès génital ainsi que le suivi requis pour assurer une prise en charge adéquate des personnes atteintes. En effet, afin de confirmer le diagnostic d'herpès génital, il est essentiel de recourir à un prélèvement effectué sur des lésions actives. Or, il est parfois complexe pour les personnes potentiellement atteintes d'avoir accès aux ressources requises au moment opportun. De plus, l'infection génitale par le VHS nécessite quelques visites de suivi, qui sont importantes pour évaluer la chronicité de la maladie. Il peut être cependant complexe d'obtenir un tel suivi auprès d'un médecin pour les personnes qui ont recours au guichet d'accès à la première ligne et n'ont pas de médecin de famille. De plus, les infirmières praticiennes spécialisées sont limitées quant à la durée de prescription d'un antiviral, activité limitée à une durée d'une année, alors que la nécessité de poursuivre le traitement supprimeur de l'herpès génital pourrait être réévaluée aux deux ans. Enfin, la prévention de la transmission représente également un enjeu soulevé lors des consultations, et ce, principalement en milieu carcéral où l'accès facilité à des mesures préventives demeurerait variable et parfois insuffisant.

Recommandations et guide d'usage optimal

Au terme des travaux et de l'ensemble du processus itératif avec les membres du comité consultatif, où les données scientifiques, l'information et les recommandations tirées de la littérature consultée, les éléments contextuels et la perspective de différentes parties prenantes consultées ont été triangulés, les repères cliniques et les recommandations antérieures ont été soit reconduits, retirés ou modulés, et de la nouvelle information et des recommandations ont été ajoutées. Les nouveautés présentes au cœur de ce rapport ont aussi été intégrées dans le guide d'usage optimal mis à jour.

Conclusion

L'herpès génital est une infection chronique et récurrente dont la prévalence est relativement élevée. Lors du diagnostic, cette maladie, modulée par des périodes intermittentes d'excrétion virale asymptomatique et des épisodes symptomatiques au niveau anogénital, peut fréquemment entraîner des réactions psychosexuelles. Sans se substituer au jugement clinique, la mise à jour du guide d'usage optimal devrait soutenir la pratique, notamment en fournissant des repères relatifs aux indications d'usage de la sérologie spécifique de type, aux régimes posologiques d'antiviraux adaptés aux différents types d'épisodes et de populations ainsi qu'une liste d'éléments à discuter avec les personnes lors du counseling.

Enfin, ce guide d'usage optimal sur les infections transmissibles sexuellement est un outil complémentaire à ceux développés par l'INESSS, le ministère de la Santé et des Services sociaux et par l'Institut national de santé publique du Québec. Le rehaussement et l'harmonisation de la pratique dépendront cependant :

- de la diffusion du guide d'usage optimal découlant des travaux;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la promotion de l'outil par les directions de santé publique au sein du réseau.

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations de ce guide sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ces travaux selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Genital herpes - identification, diagnosis, optimal use of antivirals and follow-up -
Report in support of the optimal use guide

Introduction

Herpes results from infection with the Herpes simplex virus (HSV) type 1 (HSV-1) or type 2 (HSV-2), which can present in different ways (e.g. herpes labialis, genital or ocular involvement). According to the World Health Organization (WHO), an estimated 67% of the population (3.7 billion people under the age of 50) is infected with HSV-1, and 11% of the population (491 million people aged 15-49) is infected with HSV-2.

Although the virus can remain inactive for years following initial infection, its episodic reactivation can cause clinical recurrences characterized by ulcerative lesions and intermittent subclinical viral shedding. Considering the absence of a reliable screening test in the asymptomatic population, and the sometimes-significant psychosexual repercussions of a diagnosis of genital herpes, the INESSS deemed appropriate to conduct work, following its usual scientific process, in order to update the recommendations as well as the clinical information contained in its optimal use guide on genital herpes treatments.

Methodology

The evaluation questions were formulated to cover the population, clinical and organizational dimensions of the INESSS's [Statement of Principles and Ethical Foundations](#). In collaboration with a scientific information consultant (librarian), a systematic search of scientific literature published between January 2018 and July 2023 was conducted in more than three bibliographic databases. A manual search of grey literature was also conducted in summer 2023, consulting, among others, the websites of learned societies specializing in infectious diseases, health technology assessment agencies and other organizations that have issued recommendations on genital herpes. The official drug monographs of Health Canada, U.S. and European regulatory agencies were also consulted. A targeted information review of this literature was conducted until June 2024. The bibliographic databases were searched again in December 2023, targeting randomized clinical trials investigating the efficacy of different antiviral regimens for the treatment of both an initial episode of genital herpes or a recurrence. For the systematic review of clinical practice guidelines as well as for the review of the efficacy of different antiviral regimens, document selection, information extraction and methodological quality assessment were conducted independently by two scientific professionals. The GRADE tool was used to assess the scientific evidence on various efficacy parameters of the antiviral dosage regimens.

The analysis and synthesis of both the data and the background information gathered was conducted by one professional, then validated by a second. This analysis, which was conducted with a view to contextualizing practice in Quebec, was based, among others, on the volume data taken from the Centralab file of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), some elements of the legislative, regulatory and organizational context specific to Quebec, as well as the perspectives of the various stakeholders consulted. To gather stakeholder perspectives, an advisory committee was set up and composed of healthcare professionals from various specialties and areas of expertise. The identification of key clinical messages and the modification or formulation of recommendations were conducted in collaboration with the advisory committee through, in particular, an assessment of the body of documented evidence. Finally, the overall quality of the work, its acceptability and applicability were assessed with external readers specializing in the field of interest, as well as future users who had not participated in the work.

Major findings

At the end of the analysis of all the information gathered and the iterative process with members of the advisory committee, the following findings and key messages were considered to be promising for supporting the harmonization of clinical practice and better equipping healthcare professionals in the management of people with genital herpes.

Provide information on the limitations of type-specific serology to encourage its clinically relevant use

Genital herpes cannot be detected but is rather diagnosed at the time of a symptomatic episode. Since the specificity of serology is low, and the rate of false-positive results is high, this test is of little use in screening for genital herpes in asymptomatic individuals in the absence of a confirmatory test. The use of type-specific serology (HSV-1 and HSV-2) could nevertheless be clinically relevant in helping to establish or exclude the diagnosis of genital herpes when virologic testing cannot be performed or gives a negative result, in the presence of recurrent symptoms, atypical lesions or lesions in the process of healing. It can also be useful for verifying the serological status of infected people's regular partners, supporting diagnosis and guiding counseling in relation to the risk of transmission (in the presence of serodifference).

Optimizing diagnosis to reduce psychosexual impact and neonatal transmission

A genital herpes diagnosis based solely on medical history and physical examination can often be inaccurate and fail to distinguish HSV from other diseases causing genital ulcers. To prevent people from living with the psychological burden of genital herpes following a misdiagnosis, it is imperative, in the presence of lesions, to use a clinical evaluation and virologic testing to confirm the diagnosis of genital herpes. The nucleic acid amplification test, which distinguishes the type of HSV, is highly sensitive and specific if the sample is taken properly, at the right time, and transported under appropriate conditions. It is therefore the most appropriate test for confirming the

diagnosis of genital herpes. If genital herpes is suspected, but there are no lesions at the time of consultation, the patient is advised to see a healthcare professional again if new lesions appear, so that a sample can be taken. When a diagnosis of genital herpes is confirmed by a virologic test, it is not necessary to repeat the test.

During pregnancy, the identification of a primary infection is important because of the increased risk of vertical transmission. Given that a primary infection cannot be distinguished from a recurrence solely on the basis of symptoms and signs, the diagnosis of a primary infection during pregnancy is based on the combination of a viral detection test and a negative serology result or clinical evidence of seroconversion.

Choosing an antiviral treatment that promotes compliance

Valacyclovir, acyclovir and famciclovir are three antivirals that act on viral replication and can be administered to treat different types of herpetic episodes (initial episode, recurrence). In Quebec, valacyclovir has long been the preferred treatment option, mainly because it is administered less frequently than other antivirals. In recent years, however, new dosage regimens favoring better adherence (reduced frequency of administration or low number of tablets) have been studied in different settings and populations. Based on the latest scientific evidence, new dosing options have been identified, notably for episodic treatment of recurrences.

Supporting front-line care for people living with HIV and pregnant people

To support the management of special populations, which was not addressed in the previous version of the clinical tool, treatment options have been added for pregnancy and people living with HIV. These options are also accompanied by key messages specific to these populations.

For the treatment of an initial primary episode of genital herpes, as well as for the episodic management of recurrences during pregnancy, the dosing regimens for acyclovir or valacyclovir are generally the same as those for the general population. However, because of the greater renal clearance in pregnancy, the doses of antivirals administered for suppressive therapy of recurrences are higher than those used in the general population. The risk of recurrence at the time of delivery, and therefore the need for caesarean section, is reduced when suppressive antiviral therapy is started from 36 weeks - or from the onset of an episode or recurrence, as clinically determined.

In studies of people living with HIV, the proportion of participants whose immune systems are compromised or who take antiretroviral therapy varies, and the antiviral doses studied to treat genital herpes are generally higher. Nevertheless, infectious diseases specialists generally prescribe the same treatment as for the general population if the immune function of the person living with HIV is controlled. However, higher doses are prescribed if immune function is compromised.

Reducing the risk of neonatal infection through screening during pregnancy and at the time of delivery

Because of the seriousness of neonatal infection, it's important to ask pregnant people and their partners about the symptoms of genital herpes, and to discuss the associated risks if either partner is infected.

Although caesarean section does not completely protect against vertical transmission, it is effective in reducing the risk. Since this risk is higher in the presence of a primary episode, cervical lesions or vaginal delivery, it is important to consider the possibility of genital herpes at the time of delivery, and to conduct a clinical examination for lesions in people known to have this infection.

Counseling that goes beyond simple follow-up

Counseling is an important part of managing people with genital herpes, as the psychological impact of the diagnosis can be considerable. This step, which helps normalize the infection without trivializing it, aims to reduce transmission, as well as stigmatization, misunderstanding and concern about genital herpes. High-quality counseling involves addressing issues such as the prevalence of infection, the chronicity of the disease, its main symptoms, the possibility of recurrence, asymptomatic viral shedding and the differences between virus types. Risk factors, preventive methods, modes of transmission and the value of disclosure to partners are also important topics to cover, as are treatment options.

Following a new diagnosis of genital herpes, post-test counseling is used to assess the patient's condition and response to treatment. Subsequently, for people with genital herpes, annual follow-up is used to re-assess the relevance of continuing suppressive therapy, or to assess the effectiveness of episodic recurrence management.

Organizational issues raised during the work

A number of organizational issues were identified during the consultations, including confirmation of the diagnosis of genital herpes, and the follow-up required to ensure adequate care for those affected. In order to confirm the genital herpes diagnosis, it is essential to take a sample from active lesions. However, it is sometimes difficult for those potentially affected to access the necessary resources at the right time. In addition, genital HSV infection requires some follow-up visits, which are important for assessing the chronicity of the disease. However, obtaining such follow-up from a physician can be complex for people who use the primary care access service and don't have a family doctor. In addition, specialized nurse practitioners are limited to prescribing antiviral drugs for one year, whereas the need to continue suppressive therapy for genital herpes could be reassessed every two years. Finally, prevention of transmission is another issue raised during consultations, particularly in prisons, where access to preventive measures remains variable and sometimes insufficient.

Recommendations and optimal use guide

At the end of the iterative process with members of the advisory committee, where scientific data, information and recommendations drawn from the literature consulted, background information and the perspective of the various stakeholders consulted were combined, clinical benchmarks and previous recommendations were either renewed, withdrawn or modified, and new information and recommendations were added. The new features contained in this report have also been incorporated into the updated optimal use guide.

Conclusion

Genital herpes is a chronic, recurrent infection with a relatively high prevalence. At diagnosis, this disease, modulated by intermittent periods of asymptomatic viral excretion and symptomatic episodes in the anogenital area, can frequently lead to psychosexual reactions. Without taking the place of clinical judgment, the updated optimal use guide should support practice, notably by providing clinical guidelines on the indications for use of type-specific serology, antiviral dosage regimens adapted to different types of episodes and populations, and a list of points to discuss with individuals during counseling.

Finally, this optimal use guide on sexually transmitted infections is a complementary tool to those developed by the INESSS, the Ministère de la Santé et des Services sociaux and the Institut national de santé publique du Québec. The enhancement and harmonization of practice will, however, depend on:

- dissemination of the optimal use guide resulting from the work;
- adherence to the changes and adoption of the recommendations by the healthcare professionals involved;
- promotion of the tool by public health departments within the network.

Updates

The relevance of updating the recommendations in this guide will be assessed four years from the date of publication of this work, based on the progress of scientific data, changes in clinical practices, the listing of new drugs or the needs of the health and social services network.

SIGLES ET ACRONYMES

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>
AMMIQ	Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec
ARN	Acide ribonucléique
ASHM	Australasian Society for Human immunodeficiency virus (HIV) Medicine
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BID	Deux fois par jour
CALI	Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CICr	Clairance de la créatinine
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRDS	Centres de répartition des demandes de services
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
ECRA	Études cliniques à répartition aléatoire
EIA	Essais immunoenzymatiques
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FIPA	Fichier d'inscription des personnes assurées
FIP	Fichier d'inscription des professionnels
GAP	Guichet d'accès à la première ligne
GMF	Groupe de médecine de famille
GUO	Guide d'usage optimal
HARSAH	Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobulines de type G
IgM	Immunoglobulines de type M
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

IPS-PL	Infirmières praticiennes spécialisées en première ligne
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
ITSS	Infection transmissible sexuellement et par le sang
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MED-ÉCHO	Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière
mg	Milligrammes
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NZSHS	New Zealand Sexual Health Society
OMS	Organisation mondiale de la santé
PANEL	<i>The National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV—A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)</i>
PO	Par voie orale
PVVIH	Personnes qui vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine
RRI	Rapport de risque instantané
RSSS	Réseau de la santé et des services sociaux
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SIL-P	Système d'information de laboratoire provincial
SMED	Services pharmaceutiques et médicaments
SMOD	Services médicaux rémunérés à l'acte
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TID	Trois fois par jour
UETMIS	Unités d'évaluation des technologies de la santé
UMF	Unités d'enseignement de médecine de famille
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VHS	Virus <i>Herpes simplex</i>
VHS-1	Virus <i>Herpes simplex</i> de type 1
VHS-2	Virus <i>Herpes simplex</i> de type 2
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

L'herpès génital est causé par les virus *Herpes simplex* de type 1 (VHS-1) ou de type 2 (VHS-2). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), on estime que 67 % de la population (3,7 milliards de personnes de moins de 50 ans) est infectée par le VHS-1 et que 11 % de la population (491 millions de personnes âgées de 15 à 49 ans) est infectée par le VHS-2.

Ces virus sont connus pour leur large tropisme tissulaire et leur capacité à établir et maintenir une latence dans les ganglions sensoriels, ce qui entraîne une infection chronique et incurable. Bien que la plupart des infections génitales herpétiques soient asymptomatiques ou passent inaperçues, l'infection peut également se manifester par des lésions vésiculaires ulcéreuses douloureuses qui réapparaissent au fil du temps. En raison d'une excrétion virale intermittente dans la région génitale, les particules virales peuvent se transmettre à la fois par une personne symptomatique ou asymptomatique, et aux nouveau-nés pendant la grossesse ou l'accouchement.

Selon un document publié en 2003, le fardeau économique de l'herpès génital aux États-Unis était de 980 millions de dollars en coûts directs et de 120 millions de dollars en coûts indirects, auxquels s'ajoutent 1,68 million de dollars pour la gestion des cas d'herpès néonatal [INSPQ, 2003]. Plus récemment, dans un article publié en 2024, le fardeau économique mondial de l'herpès génital chez les personnes de 15 à 49 ans a été estimé à 35,3 milliards de dollars pour l'année 2016 [Chaiyakunapruk *et al.*, 2024].

Contexte de l'amorce des travaux

Considérant l'enjeu de santé publique que représente l'herpès génital au Québec et au Canada, notamment en raison de la prévalence élevée de l'infection et de ses répercussions potentielles (p. ex. détresse psychologique, sociale, relationnelle et sexuelle), l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) a jugé pertinent de revisiter les repères cliniques et les recommandations véhiculés au sein de son guide d'usage optimal (GUO) des traitements de l'herpès génital publié en 2012. Cette mise à jour vise également à répondre à un besoin du milieu, identifié par un sondage effectué en avril 2023 auprès de 50 professionnels de la santé du Québec, dont 90 % estimaient la mise à jour de ce guide de prioritaire à moyennement prioritaire.

Objectifs

Les objectifs de ces travaux sont :

- d'outiller les cliniciens qui offrent des soins et services de proximité ou de deuxième ligne concernant les repères diagnostiques, l'usage optimal des traitements ainsi que le suivi (y compris le counseling) des personnes âgées de 14 ans et plus qui présentent des symptômes et signes d'herpès génital, qui sont à risque de contracter l'infection ou qui vivent avec cette infection transmissible sexuellement et par le sang (ITSS);

- de sensibiliser les professionnels de la santé aux situations qui requièrent une thérapie antivirale en tenant compte des particularités des personnes prises en charge, du type de virus et de la fréquence des épisodes;
- de favoriser une utilisation judicieuse des analyses de biologie médicale et des antiviraux et de limiter le recours à des pratiques non cliniquement pertinentes.

Ce guide visent à soutenir les milieux et faciliter le travail interprofessionnel au sein, notamment des cliniques médicales, des cliniques d'infirmières praticiennes spécialisées en première ligne (IPS-PL) des établissements de santé, des groupes de médecine familiale, des unités d'enseignement de médecine de famille (UMF), des cliniques de santé sexuelle, du guichet d'accès à la première ligne, d'Info-Santé, des centres de détention, des centres d'hébergement et d'autres milieux de soins où les patients qui présentent des symptômes de l'herpès génital peuvent se présenter, comme les cliniques de dépistage ou les centres locaux de services communautaires (CLSC). Bien qu'il cible principalement la première ligne, l'outil pourrait également être utile à certains médecins spécialistes comme les gynécologues, urologues et microbiologistes-infectiologues.

Livrables

En plus du présent rapport, l'INESSS a mis à jour son guide d'usage optimal des traitements de l'herpès génital.

Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des travaux en raison de la portée du mandat initial ou encore parce que des travaux complémentaires ont été effectués en parallèle ou antérieurement par l'INESSS :

- État des pratiques comprenant un portrait d'usage des traitements de l'herpès génital ou indiquant la prévalence de cette ITSS;
- Revue de la littérature scientifique sur la perspective des patients, de même que les aspects économiques, organisationnels et éthiques;
- Analyse d'impact budgétaire à l'égard de l'application des nouvelles recommandations d'analyses de biologie médicale ou de traitements indiqués aux listes de médicaments;
- Élaboration de recommandations sur l'organisation des soins et services, y compris les aspects liés à l'implantation et au déploiement des recommandations;
- Élaboration de recommandations sur le dépistage de l'herpès génital, puisque le ministère de la Santé et des Services sociaux a élaboré de telles recommandations par le passé [MSSS, 2016];

- Élaboration de recommandations sur les analyses de laboratoire à privilégier pour établir ou exclure le diagnostic d'herpès génital – l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux ont formulé une série de recommandations et élaboré différents outils sur ce sujet [INSPQ, 2018; MSSS, 2016; AMMIQ et INSPQ, 2014];

Les recommandations sur les traitements formulées dans les présents travaux excluent les personnes de moins de 14 ans, y compris les nouveau-nés (herpès néonatal).

1 CADRE D'ÉVALUATION, MÉTHODOLOGIE ET DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La transformation des pratiques cliniques et organisationnelles découlant de l'introduction, l'amélioration de l'usage ou le retrait d'une intervention peut contribuer à la création de valeur pour le réseau de la santé et des services sociaux. Dans l'optique d'atteindre les objectifs anticipés par les présents travaux, l'évaluation s'est concentrée autour de la question décisionnelle suivante :

- En quoi les pratiques cliniques optimales au regard du diagnostic, du traitement et du suivi de l'herpès génital ont-elles évolué depuis 2012?

Pour y répondre, une approche générale d'appréciation globale de la valeur à l'issue de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été employée. Au cœur de l'évaluation, les dimensions de [l'Énoncé de principes](#) suivantes ont été approfondies :

- Dimension populationnelle¹
- Dimension clinique²

1.1 Cadre d'évaluation

Le cadre d'évaluation a été bâti selon la nature du mandat et en tenant compte des éléments du modèle PIPOH³ (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]).

¹ Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population dans un souci d'équité.

² Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères.

³ <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf>.

Éléments	Description
Population d'intérêt	Personnes de 14 ans ou plus atteintes ou présumées atteintes d'herpès génital – asymptomatique, épisode initial primaire, épisodes récurrents fréquents ou peu fréquents
Interventions ⁴ ciblées	▪ Efficacité des différents régimes posologiques d'antiviraux ▪ Démarche diagnostique, y compris les analyses de biologie médicale pour détecter l'infection herpétique ▪ Modalités de pratique ▪ Prise en charge, y compris pour le counseling et le suivi
Comparateurs d'intérêt - efficacité (section susceptible d'être remplacée par l'intervention ou qui sera ajoutée; étalon-or; standard de soin)	▪ Absence de traitement ▪ Antiviral (acyclovir, valacyclovir ou famciclovir) ▪ Placébo
Contexte/milieu d'utilisation des interventions	▪ Première ligne : cliniques médicales, GMF-UMF, cliniques de soins infirmiers, guichet d'accès à la première ligne, cliniques privées, pharmacies, centres hospitaliers, centres d'hébergement et autres milieux de soins où les personnes qui présentent des symptômes de l'herpès génital peuvent se présenter (p. ex. : CISSS, CIUSSS). ▪ Services spécialisés
Porteurs de l'intervention	Professionnels de la santé (principalement en première ligne)

1.2 Méthodologie sommaire

1.2.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour élaborer des recommandations sur la démarche clinique, la conduite thérapeutique, le suivi et l'orientation vers la médecine spécialisée, et ce, de façon à couvrir plus en profondeur deux des cinq dimensions de [l'Énoncé de principes](#) en soutien au jugement de valeur, à savoir les dimensions populationnelle et clinique.

Problématique de santé

Quels sont les principaux modes de transmission du virus de l'herpès simplex (y compris l'histoire naturelle de l'infection et la distinction entre le VHS-1 et le VHS-2)?

⁴ Comprend les tests, procédures, dispositifs, équipements, médicaments, thérapies cellulaires et géniques et modes d'intervention, d'organisation et de gouvernance.

Quel est le tableau clinique d'une personne atteinte de l'herpès génital, notamment :

- les symptômes, signes et atteintes suggestives d'herpès génital en fonction des types de virus (VHS-1 ou VHS-2), de la chronologie de l'infection (épisode initial primaire, récurrences) et des populations particulières (p. ex. personnes enceintes ou qui vivent avec le VIH)?
- les conditions de santé concomitantes ou d'autres caractéristiques qui rendent la personne à risque de contracter l'herpès génital ou de développer des complications associées à l'infection – p. ex. infection disséminée, encéphalite, hépatite)?

Efficacité des régimes posologiques

Quelle est l'efficacité des antiviraux acyclovir, valacyclovir et famciclovir, comparés entre eux, par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, quant à l'amélioration des signes cliniques et paracliniques (p. ex. guérison des lésions, temps écoulé jusqu'au prochain épisode) chez les personnes de 14 ans ou plus qui sont atteintes de l'herpès génital, qu'il s'agisse d'un épisode initial primaire ou non primaire ou de récurrences?

NOTE : Le traitement des récurrences de l'herpès génital inclut les régimes posologiques épisodiques ainsi que les régimes posologiques supprimeurs.

Modalités de pratique clinique

Quelles sont les modalités de bonne pratique clinique relatives :

- aux indications de dépistage chez les personnes asymptomatiques?
- à la démarche diagnostique, y compris les éléments à documenter au questionnaire (p. ex. histoire de santé; antécédents de santé, histoire médicamenteuse; exposition à des facteurs de risque et habitudes de vie), les composantes de l'examen physique à effectuer et les analyses de biologie médicale à pratiquer pour confirmer un diagnostic d'herpès génital?
- aux diagnostics différentiels à considérer?
- aux traitements pharmacologiques selon le tableau clinique (p. ex. épisode initial primaire, récurrences) et les caractéristiques de la population atteinte, y compris :
 - les indications de traitement?
 - les posologies à employer?
 - la voie d'administration à privilégier et les particularités dont on doit tenir compte?
 - les ajustements posologiques?
 - la durée du traitement?
 - les précautions particulières?
 - les contre-indications absolues et relatives?

- les principaux effets indésirables?
- la nature des renseignements à transmettre à la personne ou à un partenaire au moment du diagnostic et du traitement?
- le suivi clinique (p. ex. clinique, biochimique) selon le contexte de soins et la modalité employée (télésanté, téléphonique, en présentiel), y compris :
 - les interventions auprès de la personne atteinte?
 - les interventions auprès des partenaires?
 - les critères d'arrêt du traitement?
 - les critères d'orientation vers la médecine spécialisée ou les services d'urgence?

D'autres aspects des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle ont aussi été pris en considération au cours des travaux sans nécessairement avoir fait l'objet de questions d'évaluation. Ils sont décrits à l'[annexe II](#).

Mobilisation des savoirs

La méthodologie complète pour mener à terme ces travaux est décrite à l'[annexe II](#) du présent document.

Type de revue de la littérature : revues systématiques selon les normes de l'INESSS. Une revue de guides de pratique clinique, lignes directrices et positions d'autres organisations et une revue de l'efficacité de traitements antiviraux spécifiques à l'herpès génital. Revues narratives pour documenter certains aspects des dimensions populationnelle, organisationnelle, économique et socioculturelle.

Base de données consultées : MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv, et ClinicalTrials, interrogées en juillet 2023. Les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2018 à 2023, et la stratégie ciblait tout document présentant des recommandations cliniques. Une vigie informationnelle ciblée de cette littérature a été effectuée jusqu'en juin 2024. Les bases de données bibliographiques mentionnées plus haut de même que Cochrane Central Register of Controlled Trials dans EBM Reviews ont été interrogées une nouvelle fois en décembre 2023. Aucune limite n'a été appliquée concernant les dates de publication, et la stratégie ciblait principalement des essais cliniques à répartition aléatoire.

Autres sources de données : sites Web des agences réglementaires, d'évaluation des technologies de la santé, d'organismes gouvernementaux ainsi que d'associations professionnelles et des établissements de santé. La consultation initiale a été menée à l'été 2023. Les données sur les volumes indiquées au fichier Centralab du ministère de la Santé et des Services sociaux ont également été consultées.

Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont été examinées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par *l'Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS). Des ouvrages de référence médicale et pharmacologique ont aussi été consultés.

Consultation de parties prenantes : un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il devait recueillir des savoirs expérientiels et des perspectives clinique et organisationnelle, puis apprécier la littérature scientifique et les données analysées de même que les pratiques d'autres autorités. Étaient représentés à ce comité la médecine familiale, la microbiologie-infectiologie, l'obstétrique, la pharmacie et les soins infirmiers. Pour le processus de validation externe, deux médecins spécialisés en microbiologie-infectiologie et une gynécologue-obstétricienne ont aussi été invités à partager leur perspective en plus d'évaluer la pertinence du contenu, la faisabilité des recommandations et la qualité scientifique globale des travaux. Pour ces travaux, la perspective patient usager n'a pas été retenue. Afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et de préciser les aspects de la démarche clinique ou de l'organisation des soins et services nécessitant une clarification, une précision ou comportant des enjeux, des informateurs clés ont été consultés – médecin de famille en milieu carcéral et intervenante offrant des services aux personnes qui vivent avec le virus de l'herpès.

Intégration des savoirs en soutien à la création de valeur

L'information colligée a été intégrée au sein d'une analyse sommaire ancrée dans [l'Énoncé de principes et des fondements éthiques](#) de l'INESSS. En se basant sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve et tenant compte des données scientifiques, ainsi que de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels, des propositions de repères cliniques clés et des recommandations ont été présentées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont été invités à les bonifier, les modifier ou en suggérer des nouveaux. Pour qu'un énoncé soit retenu, au moins 80 % des membres devaient y être favorables. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que des futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

1.3 Description des documents retenus

La recherche systématique de la littérature contenant des recommandations a permis de repérer 4 304 documents dans les bases de données et 21 documents provenant d'autres sources. Parmi ces documents, 18 ont été évalués dans le cadre des travaux, soit neuf guides de pratique clinique, un ouvrage de référence médicale, deux chapitres d'ouvrages et six énoncés de position de sociétés savantes. Ces documents proviennent d'instances gouvernementales, de sociétés savantes ou d'organisations nationales ou internationales. La liste complète des documents inclus se trouve à l'annexe C du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

La qualité méthodologique des guides de pratique retenus varie de très faible (un seul document) à bonne selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II). Quatre documents n'ont pas été utilisés pour les travaux en raison de leur qualité méthodologique [Fabre, 2023; MSHC, 2021; Cash *et al.*, 2019; Vangipuram *et al.*, 2018].

Deux documents ont été considérés comme un seul guide de pratique clinique [ASPC, 2021; 2019].

Les documents retenus portaient notamment sur un ou plusieurs des thèmes suivants (non mutuellement exclusifs) :

- la démarche diagnostique associée à l'herpès génital, y compris les analyses de laboratoire (10 documents);
- le dépistage (10 documents, dont un abordant exclusivement cet aspect);
- les interventions auprès de la personne atteinte et des partenaires (11 documents);
- les traitements pharmacologiques (10 documents);
- les modalités de suivi (six documents);
- les interventions préventives (huit documents);
- le counseling (cinq documents, dont un outil spécifique à ce thème).

Enfin, certains des documents retenus ciblaient uniquement des populations ou des situations particulières :

- les adolescents (un document);
- la grossesse ou l'allaitement (cinq documents);
- les personnes qui vivent avec le VIH (un document).

La recherche systématique des essais cliniques à répartition aléatoire a permis de repérer 2 197 documents dans les bases de données et deux documents provenant d'autres sources. Parmi ces documents, 26 ont été retenus pour les travaux, dont 4 ont été considérés comme associés à une autre publication retenue. Un total de 22 ECRA différents ont donc été retenus, dont 10 portant sur le traitement épisodique des récurrences et 13 sur le traitement supprimeur des récurrences – une publication aborde les deux types de traitement. Au total, 10 de ces ECRA portaient sur des participants issus de la population générale, dont une publication sur des femmes uniquement, sept ECRA incluaient des personnes enceintes et cinq études des personnes qui vivaient avec le VIH. Quatre études portaient sur le valacyclovir, 13 sur l'acyclovir et cinq sur le famciclovir.

Le processus de sélection des documents à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique et de la recherche de la littérature grise, sous forme de diagramme de flux, la liste des documents exclus avec les raisons de leur exclusion, ainsi que les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus sont présentés dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

2 ARGUMENTAIRE, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Cette section présente l'information extraite de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle et le savoir expérientiel des parties prenantes consultées, qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluation. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes, respectivement.

2.1 Mises à jour et nouveautés

Le tableau ci-dessous illustre les répercussions des présents travaux sur les travaux antérieurs réalisés par l'INESSS et portant sur l'herpès génital.

Tableau 1 Modifications à l'issue des travaux de 2024

Section	Modifications
Portée	14 ans et plus, y compris PVVIH et grossesse
Généralités	- Mise à jour - Nouveau - Repères cliniques sur la transmission verticale
Dépistage	- Nouveau : - Rappel des recommandations formulées par le MSSS
Démarche diagnostique	- Nouveau - Section spécifique à la démarche diagnostique, y compris les diagnostics différentiels - Mise à jour des manifestations cliniques - Mise à jour de la section sur les analyses de laboratoire
Principes de traitement	- Mise à jour des principes de traitement pour la population générale - Nouveau - Principes de traitement pendant la grossesse ou l'allaitement - Principes de traitement des personnes qui vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine (PVVIH)
Traitement pharmacologique	- Mise à jour des options thérapeutiques - Nouveau - Traitements pendant la grossesse ou l'allaitement - Traitement des PVVIH

Section	Modifications
Prise en charge	▪ Nouveau – Section sur le counseling ▪ Prise en charge pendant la grossesse
Suivi	Mise à jour
Raisons de consultation en médecine spécialisée	▪ Mise à jour de l'information et création d'une nouvelle section
Interventions préventives	▪ Nouveau – Section sur les mesures préventives
Ressources additionnelles	▪ Nouveau – Section sur les ressources additionnelles

2.2 Généralités

2.2.1 Étiologie

Le virus *Herpes simplex* (VHS) est un adénovirus à ADN double brin linéaire encapsulé qui appartient à la famille des *Herpesviridae*. La présentation clinique de l'infection par le VHS est variable et comprend notamment des atteintes buccales, [oculaires](#) ou génitales. L'herpès génital peut être causé par le VHS de type 1 (VHS-1) ou de type 2 (VHS-2) [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Le VHS-1 et le VHS-2, qui se distinguent selon l'expression différentielle de glycoprotéines de l'enveloppe virale, s'apparentent au virus de la varicelle et du zona, au cytomégalovirus, au virus d'Epstein-Barr et aux virus herpétiques humains 6, 7 et 8. Selon certains auteurs, le VHS-1 représente l'agent étiologique principal de l'herpès labial [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ACOG, 2020]. Toutefois, bien que la majorité des manifestations génitales de l'herpès soient causées par le VHS-2, le nombre d'infections anogénitales herpétiques attribuables au VHS-1 a augmenté au cours des dernières années (niveau de preuve LE2⁵ selon le CNGOF) [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018].

À la suite de l'infection, la réplication du VHS entraîne dans les tissus muqueux et cutanés une inflammation et une destruction cellulaire caractéristiques de l'épisode initial primaire de l'herpès génital [ASPC, 2021; ACOG, 2020]. Selon l'Agence de la santé publique du Canada, la période d'incubation d'une infection nouvellement acquise (primaire) varie de 1 à 26 jours, la médiane étant de 6 à 8 jours [ASPC, 2021]. Dans d'autres documents, les périodes d'incubation varient de 2 à 14 jours après le contact sexuel [WHO, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Après l'infection initiale, le virus pénètre dans les terminaisons nerveuses et voyage jusqu'aux ganglions nerveux

⁵ LE2 : essais à répartition aléatoire peu puissants, études comparatives sans répartition aléatoire bien menées, études de cohortes.

sensitifs dans lesquels il entre en phase de latence, échappant ainsi au système immunitaire [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Bien que le virus puisse demeurer inactif durant des années, sa réactivation épisodique peut provoquer des épisodes d'excrétion virale symptomatiques (récurrences cliniques caractérisées par des lésions ulcéraives) ou asymptomatiques (excrétion virale intermittente subclinique) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon certains auteurs, l'infection par le VHS entraîne une réponse immunitaire cellulaire, médiée par les cellules CD4 et CD8, ainsi qu'une réponse humorale, lesquelles jouent un rôle important dans le contrôle de l'infection virale [Lorenz, 2022; ACOG, 2020]. Dans de rares occasions, l'herpès génital peut entraîner des complications telles qu'une infection disséminée, une atteinte du système nerveux central ou une infection viscérale [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018]. Chez les personnes dont le système immunitaire est compromis, certains auteurs mentionnent que le VHS peut également provoquer une infection disséminée sévère [ASPC, 2021]. Toutefois, dans la population générale, la majorité des infections herpétiques génitales sont asymptomatiques ou suffisamment légères pour passer inaperçues, et les symptômes, lorsque présents, peuvent apparaître de plusieurs jours à plusieurs années après l'acquisition initiale du virus [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021]. Pour ces raisons, la distinction entre un épisode initial primaire et une récurrence de l'herpès génital est parfois difficile, et la détermination de la date ou de l'origine de l'infection herpétique est complexe, voire impossible. De plus, puisque les récurrences asymptomatiques s'accompagnent d'excrétion virale, la transmission est possible même sans symptômes [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

L'information mentionnée dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS* est en cohérence avec celle trouvée dans les guides de pratique clinique et les lignes directrices [MSSS, 2016]. Ce document estime à six jours la période d'incubation du VHS et mentionne que, lorsque l'épisode initial primaire est asymptomatique ou non décelé, le premier épisode clinique symptomatique peut survenir plusieurs semaines, mois ou années plus tard [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

Les experts consultés dans le cadre des travaux sont en accord avec l'information trouvée dans les guides de pratique clinique et ils précisent qu'en présence d'immunosuppression l'herpès génital peut se manifester par un épisode subaigu, voire chronique, et qu'il peut provoquer une infection disséminée sévère. Selon les parties prenantes consultées, certaines personnes immunocompétentes peuvent présenter des complications liées à l'herpès génital (p. ex. méningite), bien que ces situations soient rarement observées.

2.2.2 Épidémiologie

Certains auteurs rappellent que l'herpès génital représente une préoccupation importante de santé publique, et ce, en raison de la nature incurable de la maladie ainsi que de la fréquence élevée de cette infection dans la population [ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon l'information colligée, l'incidence annuelle de l'herpès génital attribuable au VHS-1 ou au VHS-2 est inconnue en raison, notamment, du nombre élevé de cas non diagnostiqués et de l'utilité limitée des études sérologiques – qui ne permettent pas d'identifier le site de l'infection [ASPC, 2021]. Des auteurs rappellent que l'estimation de l'incidence est également tributaire de l'absence de déclaration obligatoire de cette ITSS et de la faible proportion de personnes qui déclarent reconnaître leur infection (5 à 15 %) [ACOG, 2020; SCP, 2019]. Toutefois, l'herpès génital est néanmoins considéré comme l'une des ITSS les plus fréquentes et il représente la principale cause d'ulcères anogénitaux – responsable de 30 % à 70 % des cas [Lorenz, 2022; WHO, 2021; ACOG, 2020].

L'herpès génital causé par le VHS-2 toucherait environ une personne sur cinq [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En effet, selon une revue systématique récente, en 2016, on estimait à 491 millions le nombre de personnes infectées par le VHS-2, soit l'équivalent de 13,2 % des personnes âgées de 15 à 49 ans [James *et al.*, 2020]. Les mêmes auteurs estimaient la prévalence du VHS-1 à 66,6 % de la population âgée de 0 à 49 ans. Chez les Canadiens âgés de 14 à 50 ans, l'ASPC rapporte que l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) réalisée de 2009 à 2011 a permis d'estimer la séroprévalence du VHS-2 à 13,6 %. Dans une étude publiée par AIMukdad et ses collaborateurs en 2022, la séroprévalence moyenne regroupée du VHS-2, au Canada, était de 10,0 % dans la population générale, de 44,5 % chez les personnes qui consultent dans des cliniques d'infections transmissibles sexuellement et par le sang et de 60,7 % chez les personnes qui vivent avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou chez les couples sérodiscordants [AIMukdad *et al.*, 2022].

Bien que le VHS-2 ait historiquement été associé à la majorité des infections génitales herpétiques, plusieurs auteurs rapportent une hausse du nombre des cas d'herpès génital causés par le VHS-1 [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASPC, 2021; SCP, 2019]. Selon la Société canadienne de pédiatrie, le VHS-1 causerait même plus d'infections génitales que le VHS-2 [SCP, 2019]. En se basant sur les résultats de deux études canadiennes, l'ASPC souligne que le VHS-1 a été identifié dans plus de 50 % des cultures effectuées à partir de lésions génitales [ASPC, 2021].

Au Canada, l'incidence de l'infection néonatale est d'environ 5,9 sur 100 000 naissances vivantes, et certains auteurs soulignent qu'une proportion de 62,5 % des cas d'infection néonatale rapportés entre 2000 et 2003 était attribuable au VHS-1 [ASPC, 2021; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013; Kropp *et al.*, 2006]. Selon Ferreira et ses collaborateurs, l'incidence de l'infection congénitale serait de 1 sur 100 000 naissances vivantes [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, l'herpès génital est un problème de santé courant au Canada, et la proportion des personnes de 14 à 59 ans infectées par le VHS serait de 14 % [MSSS, 2016]. D'après une étude épidémiologique récente sur le VHS-2, la séroprévalence moyenne regroupée de ce type de VHS au Canada serait d'environ 10 % dans la population générale, de 44,5 % parmi les personnes qui consultent dans les cliniques d'ITSS et les populations symptomatiques et de 60,7 % parmi les personnes qui vivent avec le VIH ou les couples sérodiscordants pour le VIH [AlMukdad *et al.*, 2022]. De plus, l'identification du VHS-2 isolé dans le cadre d'un diagnostic d'herpès génital confirmé en laboratoire serait de 62,1 %, ce que les auteurs de cette publication considèrent comme cohérent avec la croissance observée des infections herpétiques génitales causées par le VHS-1 [AlMukdad *et al.*, 2022].

2.2.3 Populations à risque et facteurs de risque

Certains ouvrages énumèrent des facteurs de risque courants de l'herpès génital, lesquels comprennent notamment le contact sexuel avec une personne atteinte du VHS-1 ou du VHS-2; les relations sexuelles orales, anales ou vaginales sans utilisation d'une méthode barrière; les partenaires sexuels multiples ou inconnus ainsi que la présence ou des antécédents d'une autre ITSS [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Plusieurs de ces éléments sont également considérés par la Société canadienne de pédiatrie comme des facteurs, liés aux comportements, qui augmentent le risque d'ITSS chez les jeunes sexuellement actifs de moins de 25 ans [SCP, 2019]. Plusieurs documents précisent également que les femmes seraient plus à risque de contracter l'herpès génital d'un partenaire de sexe masculin que l'inverse [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Par ailleurs, pendant la grossesse, les facteurs qui peuvent augmenter le risque de contracter une infection primaire par le VHS comprennent l'existence d'une autre infection transmissible sexuellement et par le sang (niveau de preuve LE2⁶ [CNGOF]), une relation récente (niveau de preuve LE2⁶ [CNGOF]) et une histoire d'herpès génital chez les partenaires (niveau de preuve LE2⁶ [CNGOF]) [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Le risque de séroconversion pendant la grossesse est estimé par certains auteurs entre 1 % et 5 % (niveau de preuve LE2⁶ [CNGOF]) et il pourrait atteindre 20 % chez les couples sérodiscordants (niveau de preuve LE2⁶) [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018].

Chez les personnes qui vivent avec le VIH, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mentionnent que le risque de maladies causant des ulcères génitaux augmente durant les six premiers mois suivant l'amorce d'une thérapie antirétrovirale pour le VIH, et ce, particulièrement chez les personnes dont le compte de CD4 est inférieur à 200 cellules par millimètre cube [Workowski *et al.*, 2021]. Selon Lorenz, l'infection par le VIH représente un facteur de risque accru d'infection et de réactivation du VHS [Lorenz, 2022]. Cet auteur affirme également que la prise de médicaments

⁶ LE2 : essais à répartition aléatoire peu puissants, études comparatives sans répartition aléatoire bien menées, études de cohortes.

causant une immunosuppression représente un facteur de risque de réactivation et de dissémination du VHS, mais pas d'infection par ce virus [Lorenz, 2022].

Selon quelques ouvrages, les récurrences de l'herpès génital pourraient également être influencées par tributaires de différents facteurs comme la maladie (surtout en cas de fièvre), le stress, la fatigue, une émotion vive, une chirurgie, la prise d'alcool, la prise de médicaments, l'exposition aux rayons ultraviolets, les menstruations et les relations sexuelles [ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Certains auteurs soulignent toutefois que peu de données permettent de confirmer ces facteurs de risque [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

2.2.4 Transmission

L'herpès génital est transmis par contact direct avec les surfaces muqueuses ou les surfaces cutanées abrasées (p. ex. par contact cutanéomuqueux ou de peau à peau) lors des périodes d'excrétion virale symptomatiques et asymptomatiques [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Dans le cadre d'une étude citée par l'ASPC, la proportion des cas observés de transmission du VHS attribuable à un contact sexuel survenu pendant des périodes d'excrétion virale a atteint 70 % [ASPC, 2021]. Par ailleurs, selon plusieurs guides de pratique clinique et lignes directrices, la plupart des infections génitales herpétiques sont transmises par des personnes qui sont asymptomatiques au moment de la transmission et qui ignorent être infectées [Panel, 2023; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Selon l'ASPC, l'infection génitale au VHS-1 peut résulter d'un contact orogénital, bien qu'il puisse également s'acquérir par contact génitogénital [ASPC, 2021]. À l'inverse, le VHS-2 est généralement transmis par contact génitogénital, et plus rarement, par contact orogénital [ASPC, 2021].

Certains ouvrages mentionnent que l'atteinte par un type de VHS ne protège pas complètement de l'acquisition d'une infection par le même type de VHS à un autre site anatomique ni de l'acquisition d'une infection par l'autre type de virus [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, l'ASPC précise que les signes et symptômes de la seconde infection peuvent alors être moins sévères [ASPC, 2021].

2.2.4.1 Transmission verticale

Selon la majorité des documents retenus, la transmission verticale est possible pour les deux types de virus et elle peut entraîner une infection néonatale [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon certains auteurs, l'herpès néonatal est principalement acquis suivant l'exposition au virus dans les voies génitales maternelles au moment de l'accouchement, mais, bien que rares, les infections *in utero* ou postnatales sont également possibles [ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ainsi, certains auteurs rappellent que les lésions herpétiques oropharyngées ou cutanées peuvent être une source de virus suffisante pour la transmission au nouveau-né et précisent que

l'acquisition postnatale est principalement causée par le VHS-1 via un contact avec le personnel soignant ou un membre de la famille [ASHM et NZSHS, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Bien que la transmission néonatale de l'herpès génital survienne majoritairement chez des femmes qui présentent des lésions herpétiques génitales pendant la grossesse, certains auteurs rappellent que les nouveau-nés peuvent également acquérir l'infection de mères qui ne présentent aucune histoire d'herpès génital cliniquement évidente [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020]. Par ailleurs, le National Institutes of Health, the Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (Panel) considère l'excrétion virale maternelle au niveau génital comme le risque le plus prédominant de transmission du VHS au nouveau-né [Panel, 2023]. Selon le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), les principaux facteurs de risque pour la transmission du VHS de la mère à l'enfant sont un épisode initial primaire d'herpès génital ainsi qu'une infection par le VHS-1 (niveau de preuve LE3⁷) [Senat *et al.*, 2018]. Ferreira et ses collaborateurs, qui rappellent que la contamination peut survenir à tout moment pendant la grossesse, mentionnent que le risque de transmission néonatale augmente en présence de certains facteurs, notamment :

- un épisode initial primaire d'herpès génital qui survient au 3^e trimestre;
- des lésions multiples;
- des lésions au col de l'utérus;
- un accouchement par voie vaginale – plusieurs auteurs rappellent toutefois que la césarienne ne protège pas complètement de la transmission verticale;
- une rupture prolongée des membranes (plus de six heures) lors du travail;
- une amniotomie;
- un monitoring effractif sur le nouveau-né lors du travail (p. ex. électrodes);
- un accouchement avant 38 semaines de gestation;
- un âge maternel de moins de 21 ans.

La majorité des documents retenus mentionnent que le risque de transmission périnatale du VHS pendant la grossesse est plus élevé en cas d'épisode primaire d'herpès génital qu'en cas de récurrences [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ce risque s'accroît lorsque l'herpès génital survient près de l'accouchement [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ainsi, chez les femmes enceintes qui présentent un épisode primaire d'herpès génital (VHS-1 ou VHS-2) non traité, le risque de transmission verticale est de 30 à 50 % pendant la

⁷ Études cas-témoins.

seconde moitié de la grossesse ou près du moment de l'accouchement [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Certains auteurs précisent que, lorsque l'infection est acquise peu de temps avant le moment de l'accouchement, le passage transplacentaire des anticorps spécifiques contre le VHS est potentiellement réduit alors que des titres élevés d'anticorps neutralisants chez le nouveau-né ont été associés à un moindre risque d'infection néonatale [ACOG, 2020; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Selon la Société canadienne de pédiatrie, le taux de transmission du VHS au nouveau-né ne dépasse pas 30 % chez les personnes qui présentent un épisode initial non primaire pendant la grossesse en raison de la réactivité croisée des anticorps [SCP, 2020]. En présence d'un épisode initial primaire, certains auteurs soulignent que l'exposition néonatale au virus pourrait être augmentée dans la voie génitale en raison d'une excrétion virale plus importante et prolongée que dans les cas de récurrence [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018].

Lorsque l'herpès génital est acquis pendant la première moitié de la grossesse, les CDC précisent que le risque de transmission au nouveau-né est faible (inférieur à 1 %) [Workowski *et al.*, 2021]. De même, selon certains auteurs, le risque d'herpès néonatal en présence de récurrences de l'herpès génital au moment de l'accouchement est estimé à 1 % (niveau de preuve LE3⁸ [CNGOF]), et le CNGOF précise que le risque est également faible en présence d'excrétion virale asymptomatique chez les personnes qui ont une histoire d'herpès génital (niveau de preuve LE3⁸) [SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018].

Certains auteurs mentionnent que le risque de transmission néonatale du VHS est tributaire, notamment, de la nature de l'infection (premier épisode primaire ou non primaire versus récurrences), du type d'accouchement, de la durée de la rupture des membranes ainsi que de l'utilisation d'instruments pendant l'accouchement [SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon Ferreira et ses collaborateurs, le risque de transmission est maximal – plus de 50 % selon Ferreira et de 40 à 80 % selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) – lors d'un accouchement vaginal dans le cadre d'une primo-infection avec lésions, et il diminue (30 %) lorsqu'il s'agit d'une primo-infection asymptomatique [ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toujours pour un accouchement vaginal, le risque de transmission est plus faible en présence de récurrences (4 %) et il diminue s'il n'y a pas de lésions (1 %) [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon les CDC, la prévention de l'acquisition néonatale du VHS repose à la fois sur la prévention de l'acquisition de l'herpès génital chez la mère pendant la période tardive de la grossesse ainsi que sur l'évitement d'une exposition du nouveau-né à des lésions herpétiques et à de l'excrétion virale au moment de l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021].

Pour plus de détails sur les répercussions d'une infection au VHS sur le nouveau-né, voir la [section 2.2.5](#).

⁸ Études cas-témoins.

En accord avec les documents retenus, le *Guide québécois de dépistage des ITSS* souligne que la majorité des nouvelles infections génitales par le VHS sont transmises par des personnes qui n'ont pas de lésion au moment du contact sexuel ou qui ne savent pas qu'elles sont infectées [MSSS, 2016]. Le guide confirme également que la transmission du virus est faite par contact direct ou indirect avec des lésions ou par contact avec la peau ou les muqueuses de la région infectée, et ce, pendant les périodes d'excrétion virale asymptomatique. Ce document rappelle, d'une part, que la transmission se produit majoritairement pendant les périodes d'excrétion virale asymptomatiques et, d'autre part, qu'elle peut survenir, dans un contexte sexuel, malgré l'absence de pénétration. Le guide mentionne aussi que l'infection peut être transmise de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement et que la transmission transplacentaire est possible. Enfin, selon ce guide, la transmission verticale est plus fréquente lorsque l'infection est acquise pendant la grossesse [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information tirée des documents retenus, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux confirment que l'infection par un type de VHS ne protège pas complètement (mais elle protège partiellement) de l'acquisition d'une infection par le même type de virus à un autre site anatomique. Toutefois, elle ne protège aucunement contre l'acquisition d'une infection par l'autre type de virus.

Les professionnels de la santé, qui confirment également que l'herpès génital peut être transmis par des personnes qui ignorent être infectées, sont d'avis qu'il s'agit par ailleurs d'une information qu'il est important de véhiculer lors du counseling.

Questionnées sur les facteurs de risque de transmission verticale de l'herpès génital, les parties prenantes consultées précisent, en plus des facteurs énumérés dans les documents retenus, que la durée entre l'épisode initial primaire et le travail influe sur le risque de transmission pendant l'accouchement. Bien que, selon certains experts, il est possible que les taux de transmission néonatale trouvés dans la littérature ne correspondent pas à la réalité (puisque ces taux ont probablement été obtenus au cours des années où les antiviraux étaient peu ou pas utilisés), la transmission *in utero* survient très rarement, voire exceptionnellement. En effet, selon Sheffield et collaborateurs, la transmission *in utero* correspondrait à environ 5 % des transmissions mère-enfant, contre 85 % pendant la période *péripartum* et 10 % après la naissance [James *et al.*, 2014]. Enfin, les parties prenantes consultées rappellent que plusieurs nouveau-nés acquièrent également l'herpès de leurs parents ou du personnel soignant, et ce, principalement via des lésions orolabiales ou cutanées.

2.2.5 Répercussions de l'infection

Selon la majorité des documents retenus, l'herpès génital a été associé à un risque accru d'acquisition et de transmission du virus de l'immunodéficience humaine, et ce, en particulier lorsque l'infection est récente [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon les CDC, le risque d'acquisition du VIH est augmenté de deux à trois fois par l'infection génitale au VHS-2

[Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Le CNGOF précise également que l'herpès génital peut augmenter le risque de transmission du VIH aux partenaires des personnes enceintes (niveau de preuve LE4⁹ selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018]. Enfin, selon le Panel, chez les personnes qui vivent avec le VIH et qui sont infectées par le VHS, la réactivation du VHS-2 entraîne une augmentation des niveaux de l'acide ribonucléique (ARN) du VIH dans le sang et dans les sécrétions vaginales [Panel, 2023].

2.2.5.1 Répercussions d'un diagnostic d'herpès génital

L'OMS rappelle que les ITSS compromettent profondément le bien-être physique, mental et social des enfants, des adolescents et des adultes dans le monde entier [WHO, 2021]. Les personnes qui reçoivent un diagnostic d'herpès génital peuvent, selon plusieurs auteurs, avoir diverses réactions, allant de l'indifférence à la dévastation [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Le stress psychosexuel est par ailleurs évoqué par plusieurs auteurs comme une conséquence très commune associée au diagnostic d'herpès génital [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'ASPC explique également que les réactions comme de l'anxiété ou de fortes émotions peuvent être attribuables à la perception qu'ont les personnes face à l'infection ainsi qu'à la stigmatisation qui y est associée [ASPC, 2021]. En effet, selon l'Australasian Society for Human immunodeficiency virus [HIV] Medicine (ASHM), l'infection génitale par le VHS est hautement stigmatisée et peu comprise dans la société [ASHM et NZSHS, 2021]. Toutefois, les CDC rappellent que l'anxiété en lien avec l'infection qui est ressentie par les personnes pourrait ne pas refléter la sévérité clinique de la maladie [Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'ASPC, les séquelles émotionnelles liées à l'herpès génital peuvent néanmoins entraîner diverses conséquences importantes, comme un frein aux relations amoureuses et sexuelles ou à la divulgation de l'infection aux partenaires sexuels [ASPC, 2021].

2.2.5.2 Herpès néonatal

Selon le CNGOF, les répercussions fœtales d'une infection *in utero* par le VHS sont rares, mais elles peuvent être consécutives à une infection primaire ou non primaire, à une infection par le VHS-1 ou par le VHS-2 et être accompagnées ou non de symptômes maternels (niveau de preuve LE4⁹) [Senat *et al.*, 2018]. Selon les documents retenus, des cas de chorioretinite néonatale, de microcéphalie, d'hydrocéphalie, de microphthalmie, de calcifications intracrâniennes et de lésions cutanées ont été associés à des épisodes d'herpès génital survenant pendant la grossesse [ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon Ferreira et collaborateurs, des notifications d'infection intra-utérines fatales ont également été rapportées, et ce, généralement lors d'infections primaires survenant pendant la grossesse [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

⁹ Études comparatives sans répartition aléatoire présentant des biais notables, études rétrospectives, études transversales et séries de cas.

Certains auteurs classifient les infections néonatales au VHS en infections disséminées (25 %), en atteintes du système nerveux central (30 %) ou en maladie limitée à la peau, aux yeux ou à la bouche (45%) [ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. La Société canadienne de pédiatrie (SCP) précise par ailleurs que ces syndromes peuvent se chevaucher [SCP, 2020]. Chez les nouveau-nés, certains auteurs mentionnent que la maladie disséminée sévère peut toucher plusieurs organes, comme le foie et les poumons [ASPC, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020]. De plus, l'herpès néonatal peut causer une morbidité grave (y compris des séquelles neurologiques irréversibles et développementales à long terme) et entraîner la mort du nouveau-né [ASPC, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon certains auteurs, la mortalité a diminué de façon significative au cours des deux dernières décennies (30 % des infections disséminées et 4 % des atteintes du système nerveux central), mais environ 20 % des nouveau-nés qui survivent à l'infection ont des séquelles neurologiques à long terme [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Les séquelles neurologiques comprennent notamment un retard ou un déficit cognitif, la cécité, l'épilepsie ou des effets neuromoteurs, précise le CNGOF [Senat *et al.*, 2018]. Selon Ferreira et ses collaborateurs, la mortalité attribuable aux formes graves de l'herpès néonatal et la morbidité globale sont diminuées par une prise en charge thérapeutique rapide, mais cette dernière n'empêche pas les récurrences [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Enfin, l'ACOG rappelle que l'infection postnatale peut être aussi létale qu'une infection acquise pendant l'accouchement [ACOG, 2020].

Selon certains documents, le risque de séquelles chez le nouveau-né est le plus élevé lorsque l'infection est acquise pendant le troisième trimestre de grossesse ou près du moment de l'accouchement [ASHM et NZSHS, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Certains auteurs mentionnent également la présence d'un risque de travail prématuré (niveau de preuve LE3¹⁰ s'il n'y a pas de traitement [CNGOF]) ou de retard de croissance intra-utérine lorsqu'une primo-infection survient vers la fin du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse [Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon le CNGOF, l'association entre l'infection herpétique et l'accouchement prématuré semble disparaître lorsque l'infection est traitée (niveau de preuve LE3¹⁰) [Senat *et al.*, 2018]. Bien que le VHS ait été associé à un risque accru d'avortement spontané selon certains documents, des études récentes ne confirment pas ce risque d'issue défavorable de la grossesse (niveau de preuve LE3¹⁰ selon le CNGOF) [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon le CNGOF, l'herpès génital peut augmenter le risque de transmission du VIH aux nouveau-nés des personnes enceintes (niveau de preuve LE4¹¹ [CNGOF]) [Senat *et al.*, 2018]. Le Panel précise toutefois que l'herpès génital représentait un facteur de risque de transmission périnatale du VIH avant l'utilisation de la thérapie antirétrovirale et il souligne qu'on ne sait pas si le VHS facilite la transmission du VIH chez les personnes enceintes qui prennent un traitement antirétroviral [Panel, 2023].

¹⁰ Études cas-témoins.

¹¹ Études comparatives sans répartition aléatoire présentant des biais notables, études rétrospectives, études transversales et séries de cas.

En accord avec les documents retenus, le *Guide québécois de dépistage des ITSS* confirme, d'une part, que l'herpès génital est associé à des réactions psychosexuelles (p. ex. sentiments dépressifs, isolement, crainte du rejet, crainte que son entourage ne découvre l'infection) et, d'autre part, que l'infection néonatale est associée à un taux variable, mais significatif de morbidité et de mortalité [MSSS, 2016]. De plus, les auteurs de ce guide rappellent que l'herpès génital peut augmenter le risque d'acquisition et de transmission du VIH.

Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées sont en accord avec l'information issue des documents retenus et confirment que des impacts psychologiques tels que l'isolement, l'anxiété, voire la dépression, peuvent découler d'un diagnostic d'herpès génital.

Questionnés sur les répercussions de la transmission verticale de l'herpès génital, certains experts confirment que la transmission *in utero* peut entraîner des complications telles que la chorioretinite néonatale, la microcéphalie, l'hydrocéphalie, la microphthalmie, les calcifications intracrâniennes et les lésions cutanées. De plus, les parties prenantes consultées sont en accord avec les documents retenus quant aux conséquences qui peuvent découler de la transmission de l'herpès génital au nouveau-né pendant l'accouchement. Elles rappellent également que des complications importantes peuvent survenir chez les nouveau-nés lorsque l'herpès, principalement labial, est transmis par les parents ou le personnel soignant.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants ont été jugés pertinents comme messages clés à retenir sur l'herpès génital :

- L'herpès résulte d'une infection par le virus *Herpes simplex* (VHS) de type 1 (VHS-1) ou de type 2 (VHS-2). Après l'infection initiale, le virus entre en latence au niveau des ganglions sensitifs.
- L'infection peut se présenter de différentes façons (p. ex. herpès labial, génital ou atteinte oculaire). Au besoin, consulter le [guide sur les atteintes oculaires à Herpès simplex](#).
- L'herpès génital est une maladie chronique modulée par des périodes intermittentes d'excrétion virale asymptomatique et des épisodes symptomatiques au niveau anogénital.
- L'herpès génital est associé à un risque accru d'acquisition et de transmission du VIH.

- Les conséquences psychosexuelles sont fréquentes à la suite d'un diagnostic d'herpès génital (p. ex. isolement, anxiété).

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – TRANSMISSION

- La transmission est faite principalement par contact direct (p. ex. cutanéomuqueux) lors des périodes d'excrétion virale symptomatiques ET asymptomatiques.
- Pendant la grossesse, l'accouchement et la période postnatale :
 - le risque de transmission *in utero* est très rare;
 - la transmission peut survenir pendant l'accouchement;
 - l'infection postnatale (consécutive à l'herpès labial) peut être aussi grave qu'une infection acquise pendant l'accouchement.
- L'infection par un type de VHS :
 - ne protège pas complètement de l'acquisition d'une infection par le même type de VHS à un autre site anatomique;
 - ne protège pas de l'acquisition d'une infection par l'autre type de virus.
- L'infection peut être transmise par des personnes qui ignorent être infectées.

¹ Pour plus d'information sur l'immunosuppression, voir le [Protocole d'immunisation du Québec](#).

2.3 Dépistage

Selon la majorité des documents retenus, le dépistage systématique de l'herpès génital chez les personnes asymptomatiques n'est pas recommandé (recommandation de grade D de l'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [Mangione *et al.*, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'USPSTF, il existe des preuves suffisantes des avantages associés à la détection précoce de l'herpès génital, effectuée par sérologie, chez les adultes et les adolescents asymptomatiques, y compris les personnes enceintes. Toutefois, ces avantages sont jugés faibles par l'USPSTF en raison, notamment, de l'histoire naturelle de l'herpès génital, de l'épidémiologie de cette maladie ainsi que des preuves limitées associées aux avantages du dépistage et du traitement précoces [Mangione *et al.*, 2023]. De plus, l'USPSTF mentionne que les désavantages du dépistage sont jugés modérés en raison, notamment, du taux élevé de résultats faussement positifs dans les populations asymptomatiques et des conséquences psychologiques importantes qu'un tel diagnostic

peut entraîner [Mangione *et al.*, 2023]. Ainsi, l'USPSTF juge que les désavantages outrepassent les avantages du dépistage de l'herpès génital chez les personnes asymptomatiques, y compris les adolescents, les adultes et les personnes enceintes [Mangione *et al.*, 2023]. En accord avec l'USPSTF, selon la majorité des documents retenus, la sérologie spécifique de type ne devrait pas être utilisée pour le dépistage chez des personnes asymptomatiques [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021], et ce, notamment pour les raisons suivantes :

- aux stades précoces de l'infection, la sérologie donne souvent des résultats faussement négatifs :
 - chez la majorité des personnes infectées par le VHS-2 (80 %), la séroconversion survient au cours des 4 semaines suivant l'infection, mais le délai de détection des anticorps peut excéder 3 mois.
- un résultat sérologique positif ne permet pas de confirmer un diagnostic d'herpès génital, puisque ce résultat pourrait être attribuable à une infection orolabiale;
- la spécificité des tests sérologiques est faible et le taux de résultats faussement positifs est élevé sans un test de confirmation. De plus, les conséquences psychologiques d'un tel diagnostic sont importantes – p. ex. anxiété et altérations potentielles des relations interpersonnelles.

Chez les adolescents, certains auteurs, dont la Société canadienne de pédiatrie, mentionnent également qu'il n'est pas recommandé de procéder au dépistage du VHS [Mangione *et al.*, 2023; Lorenz, 2022; SCP, 2019].

Dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, il n'y a actuellement aucune indication concernant le dépistage des infections génitales par les virus de l'*Herpès simplex* de type 1 ou 2 [MSSS, 2016]. Toutefois, selon ce document, la sérologie spécifique de type peut être indiquée dans certains contextes cliniques, expliqués à la [section 2.4](#) du présent rapport. Dans un document publié conjointement par l'AMMIQ et l'INSPQ, le comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI) déconseille les sérologies du VHS pour le dépistage dans la population générale, dans les populations qui présentent un risque accru d'ITSS (par exemple les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes [HARSAH] ou les personnes qui ont des partenaires multiples), chez les personnes qui vivent avec le VIH ainsi que le dépistage systématique pendant la grossesse [AMMIQ et INSPQ, 2014]. De même, Steben et Sénéchal mentionnent, dans un document publié par l'INSPQ, que les taux de résultats faussement positifs ou faussement négatifs trop élevés de la sérologie du VHS, combinés à l'absence de test de confirmation, ne permettent pas d'en faire un bon test de dépistage [INSPQ, 2018]. Selon Steben, qui s'est exprimé lors d'un webinaire donné en juin 2023 (*IUSTI Canada: Genital herpes is still an important issue in 2023*), les gens croient à tort que cette infection est incluse dans un dépistage général des ITSS. Il souligne que les limites du dépistage devraient être mieux comprises à la fois par les professionnels de la santé et par la population générale.

Perspective des parties prenantes

En accord avec les guides de pratique clinique et le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, les parties prenantes consultées considèrent qu'il est important de ne pas encourager le dépistage de l'herpès génital chez des personnes asymptomatiques, et ce, y compris chez les personnes infectées par le VIH. En effet, elles rappellent que le recours à un test sérologique (pour lequel la spécificité n'est pas parfaite) dans une population à faible prévalence peut entraîner un résultat faussement positif et engendrer de l'anxiété chez les personnes concernées. Selon les parties prenantes consultées, les limites de la sérologie spécifique de type sont méconnues de la première ligne ainsi que de la population générale. En effet, certains professionnels de la santé reçoivent en consultation des personnes qui souhaitent avoir un dépistage total des ITSS, y compris l'herpès génital. Ils sont donc fréquemment confrontés à cette problématique et précisent qu'ils passent beaucoup de temps à sensibiliser les usagers à propos des limites de la sérologie. Il est donc possible que des professionnels moins familiarisés avec les ITSS acceptent d'effectuer la sérologie spécifique de type à des fins de dépistage, et ce, malgré ses limites inhérentes. Les professionnels de la santé consultés sont également préoccupés par le nombre important de personnes qui reçoivent un résultat sérologique positif pour l'herpès génital, et ce, sans explications. Certains experts rappellent que l'USPSTF recommande de ne pas effectuer de sérologie pour le dépistage de l'herpès génital et que le comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS (CALI) déconseille également la sérologie pour le dépistage dans la population générale, dans les populations qui ont un risque accru d'ITSS ainsi que chez les personnes enceintes. Ainsi, toutes les parties prenantes sont d'avis que la sérologie spécifique de type ne devrait pas être utilisée pour le dépistage de l'herpès génital.

2.3.1 Grossesse

Plusieurs auteurs sont d'avis que toutes les personnes enceintes devraient être questionnées afin de déterminer la présence d'une histoire d'herpès génital [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ferreira et collaborateurs rappellent également l'importance de questionner la personne enceinte ainsi que son partenaire et, en cas d'antécédents, de clarifier le sérotype de virus en cause [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Toutefois, dans la majorité des documents retenus, le dépistage de routine pendant la grossesse n'est pas recommandé (recommandation basée principalement sur un consensus et l'opinion d'experts – Niveau C selon l'ACOG et recommandation de grade D selon l'USPSTF) [Mangione *et al.*, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En effet, selon plusieurs auteurs, les données probantes sont insuffisantes pour soutenir le dépistage pendant la grossesse, et ce, sans identification de facteurs de risque ou d'antécédents de lésions, précise l'ASPC [ASPC, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Ferreira et collaborateurs ajoutent que le dépistage est complexe en raison, notamment, de la faible valeur prédictive positive de la sérologie pour le VHS-2 dans les

populations à faible prévalence ainsi qu'en raison de l'absence d'un test de confirmation [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon l'ACOG, chez les personnes enceintes qui n'ont pas d'antécédent d'herpès génital, le dépistage a été suggéré afin, notamment, d'identifier les personnes séropositives et de leur offrir une thérapie antivirale suppressive en fin de grossesse [ACOG, 2020]. L'ACOG ajoute que le dépistage pourrait aussi permettre d'identifier les personnes enceintes (séronégatives) susceptibles de contracter l'infection, d'offrir un dépistage aux partenaires et de fournir un counseling approprié aux couples à risque, le tout avec comme objectif de réduire le risque d'infection primaire survenant pendant la grossesse [ACOG, 2020]. Toutefois, l'ACOG souligne que les résultats des analyses portant sur le rapport coût-efficacité de divers protocoles de dépistage étudiés chez les personnes enceintes sont hautement variables et tributaires de facteurs multiples. Ainsi, sur la base des essais cliniques ou des études de cohortes de bonne qualité, selon l'ACOG, il n'y a pas de preuve scientifique du rapport coût-efficacité des stratégies de dépistage chez les personnes enceintes [ACOG, 2020].

Bien que le recours aux tests de laboratoire pour fins de dépistage ne soit généralement pas recommandé pendant la grossesse, la sérologie spécifique de type peut être utile dans certaines situations, lesquelles sont mentionnées dans la [section 2.4](#) du présent rapport. De plus, selon la majorité des documents retenus, pour toutes les personnes enceintes, les professionnels de la santé devraient systématiquement se renseigner sur les antécédents de symptômes et signes compatibles avec l'herpès génital [ASPC, 2021].

Selon Money et collaborateurs, auteurs des lignes directrices publiées par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) sur la prise en charge de l'herpès pendant la grossesse, une personne enceinte sans histoire d'infection par le VHS, mais dont le ou la partenaire est atteint de l'herpès génital devrait se voir offrir une sérologie spécifique de type afin de déterminer le risque de contamination par l'herpès génital pendant la grossesse, et ce, le plus tôt possible avant ou pendant la grossesse. Le test devrait être répété à 32 ou 34 semaines de grossesse (recommandation III-B – opinion d'experts) [Money et Steben, 2017]. Le Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS, qui déconseille les sérologies du VHS pour le dépistage systématique pendant la grossesse, est toutefois en accord avec la recommandation de la SOGC, mais il formule une mise en garde relative à cette recommandation [AMMIQ et INSPQ, 2014]. Pour plus d'information, voir la [section 2.4](#) du présent rapport.

Perspective des parties prenantes

Selon les parties prenantes consultées, le formulaire standard de suivi de grossesse comporte un point sur la recherche d'antécédents d'herpès génital chez les personnes enceintes et chez leurs partenaires. Ainsi, ces antécédents sont systématiquement recherchés.

En accord avec les guides de pratique clinique, les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux confirment que le recours aux tests de laboratoire pour fins de dépistage n'est généralement pas recommandé pendant la grossesse, en raison notamment des risques importants qui en découlent, lesquels sont détaillés dans le document publié conjointement par l'AMMIQ et l'INSPQ [AMMIQ et INSPQ, 2014]. Pendant la grossesse, l'usage de la sérologie spécifique de type pourrait toutefois être pertinent dans certaines situations mentionnées à la [section 2.4](#) du présent rapport.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – DÉPISTAGE

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Aucune analyse n'est indiquée à des fins de dépistage de l'herpès génital chez les personnes asymptomatiques¹.
- Toutes les personnes enceintes ainsi que leurs partenaires devraient être questionnés afin de déterminer la présence d'une histoire d'herpès génital.

1. Recommandation tirée du [Guide québécois de dépistage des ITSS](#), en cohérence avec les plus récents guides de pratique clinique et l'expérience des parties prenantes consultées.

2.4 Démarche diagnostique

2.4.1 Définitions

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français définit les stades d'une infection au VHS de façon virologique et clinique [Senat *et al.*, 2018]. D'un point de vue virologique, la séroconversion correspond à la présence d'immunoglobulines G (IgG) spécifiques au VHS chez une personne qui n'en possédait pas auparavant.

La majorité des auteurs mentionnent qu'un épisode initial d'herpès génital peut être primaire ou non primaire. Toutefois, la définition de ces concepts est variable selon les documents retenus :

- L'infection primaire correspond généralement au premier épisode d'herpès génital (causé par le VHS-1 ou le VHS-2) qui survient chez une personne qui n'a jamais eu l'herpès précédemment, et ce, quel que soit le site anatomique [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; WHO, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. La personne est donc séronégative et ne présente aucun anticorps contre le virus.
- L'infection non primaire est parfois définie comme le premier épisode d'herpès génital causé par le VHS-1 qui survient chez une personne précédemment

connue pour une infection par le VHS-2 ou l'inverse – le premier épisode d'herpès génital causé par le VHS-2 survenant chez une personne précédemment connue pour une infection par le VHS-1 [ACOG, 2020; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Selon d'autres documents, l'infection non primaire est plutôt définie par le premier épisode manifeste de l'herpès génital qui survient chez une personne qui a déjà des anticorps, ces derniers pouvant être homologues, soit du même type que lors d'une infection antérieure, ou hétérologues [ASPC, 2021; WHO, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Les récurrences sont définies dans la majorité des documents comme une réactivation du virus, et elles peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Certains auteurs précisent que, d'un point de vue clinique, une lésion génitale qui s'apparente à l'herpès chez une personne qui n'a pas d'histoire d'herpès génital peut correspondre à un premier épisode primaire, à un premier épisode non primaire ou même à une récurrence lorsque l'infection primaire, voire les récurrences précédentes, sont passées inaperçues [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018]. Selon l'ACOG, une proportion allant jusqu'à 15 % des premiers épisodes d'infections survenant pendant la grossesse serait en fait des récurrences [ACOG, 2020]. Alors que le CNGOF définit la récurrence comme la démonstration clinique de lésions génitales chez une personne qui a une histoire d'herpès génital au même site [Senat *et al.*, 2018], l'ACOG considère que l'infection récurrente est confirmée lorsque le VHS-1 ou le VHS-2 sont détectés dans les lésions chez les personnes qui ont une preuve d'anticorps pour le même type de virus [ACOG, 2020].

Enfin, le CNGOF rappelle que l'excrétion virale asymptomatique correspond à la détection de VHS-1 ou VHS-2 s'il n'y a pas de signes fonctionnels ou de lésions visibles [Senat *et al.*, 2018].

Perspective des parties prenantes

Les experts consultés dans le cadre des travaux confirment qu'une infection primaire survient chez un individu qui ne possède pas d'anticorps (ni contre le VHS-1 ni contre le VHS-2) et ils sont d'avis qu'une infection initiale non primaire correspond, pour sa part, soit à une infection par le VHS-1 chez un individu qui possède des anticorps contre le VHS-2, soit à une infection par le VHS-2 chez un individu qui a des anticorps contre le VHS-1. Certains d'entre eux rappellent par ailleurs qu'un premier épisode clinique d'herpès génital ne correspond pas nécessairement à un premier épisode primaire ou non primaire. En effet, un premier épisode clinique pourrait correspondre à une récurrence chez une personne pour laquelle l'épisode initial primaire (ou non primaire) aurait été peu ou pas symptomatique. Certains experts soulignent que la distinction entre un épisode primaire et une récurrence est particulièrement importante pendant la grossesse pour guider la prise en charge, notamment parce qu'un accouchement par césarienne pourrait être requis.

2.4.2 Démarche diagnostique

Selon certains documents, le diagnostic de l'herpès génital peut être problématique, puisque les lésions symptomatiques caractéristiques de cette infection sont souvent absentes au moment de l'évaluation clinique [Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. De plus, la majorité des personnes infectées par le VHS n'ont pas reçu de diagnostic en raison de symptômes légers ou non reconnus [ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. En effet, selon Lorenz, seulement entre 10 % et 25 % des personnes séropositives pour le VHS-2 ont une histoire de lésions herpétiques génitales, laissant donc la majorité des personnes avec des symptômes légers ou une maladie non reconnue [Lorenz, 2022].

Selon plusieurs auteurs, les signes cliniques ne suffisent pas à distinguer les infections primaires des récurrences ni à identifier le type de virus en cause [Panel, 2023; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ainsi, un diagnostic d'herpès génital basé uniquement sur l'histoire médicale et un examen physique peut fréquemment être imprécis. Il ne permet pas de distinguer le VHS des autres maladies qui causent des ulcères génitaux [Lorenz, 2022; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'OMS, le diagnostic différentiel des ulcères génitaux basé sur le jugement clinique s'est révélé inexact dans plus de 50 % des cas, et ce, même par des cliniciens expérimentés [WHO, 2021]. Ainsi, selon la majorité des documents retenus, la prise en charge de toutes les personnes souffrant d'ulcères dans les régions génitale, anale ou périanale devrait donc être basée sur les résultats étiologiques d'analyses de biologie médicale ou sur une approche syndromique [WHO, 2021].

En plus des analyses de biologie médicale, selon l'OMS, la démarche diagnostique à suivre dans le cas des personnes atteintes d'ulcères génitaux comprend également la collecte d'information relative au risque d'ITSS, y compris l'histoire médicale et sexuelle, ainsi que l'examen physique des régions génitale et anale [WHO, 2021]. Une évaluation pour la syphilis est également recommandée par plusieurs auteurs, et certains d'entre eux préconisent également, dans les milieux où la prévalence le requiert, une évaluation pour le chancre mou et la lymphogranulomatose vénérienne [WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

2.4.2.1 Particularités pendant la grossesse

Selon l'ACOG, qui rappelle qu'il n'est pas possible de distinguer une infection primaire par le VHS d'une infection non primaire uniquement sur la base de symptômes et signes, le diagnostic d'une infection génitale primaire par le VHS s'appuie sur la combinaison d'un test de détection viral et d'un résultat négatif d'analyse sérologique ou sur la preuve d'une séroconversion [ACOG, 2020].

Au moment de l'accouchement, plusieurs auteurs recommandent également que toutes les personnes soient questionnées sur les symptômes de l'herpès génital (y compris les symptômes prodromiques) et soient examinées pour la recherche de lésions herpétiques [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon la Société canadienne de pédiatrie, il est important d'envisager la possibilité d'une infection par le

VHS chez les personnes enceintes en raison de l'efficacité de la prophylaxie antivirale pendant la grossesse, de la gravité de l'infection néonatale ainsi que de l'efficacité de la césarienne à réduire la transmission verticale du VHS [SCP, 2023]. Ainsi, Money et collaborateurs, auteurs du guide publié par la SOGC, sont d'avis que les personnes avec une histoire d'herpès génital devraient être évaluées de façon précoce en début de grossesse (recommandation III-A) et qu'elles devraient recevoir un counseling sur les risques de transmission du VHS au nouveau-né lors de l'accouchement (recommandation III-A) [Money et Steben, 2017].

Perspective des parties prenantes

S'il n'y a pas de lésions, lorsqu'une personne consulte en raison d'une potentielle exposition à l'herpès génital, les parties prenantes consultées offrent un counseling sur l'infection. Certains d'entre eux mentionnent aux personnes qui consultent que l'herpès génital ne se dépiste pas, mais se diagnostique. Ainsi, en cas de suspicion d'herpès génital, mais sans lésions au moment de la consultation, la personne est invitée à revoir le professionnel de la santé au besoin ou lors de l'apparition de nouvelles lésions. Dans l'attente d'une nouvelle consultation, certains professionnels de la santé mentionnent effectuer un counseling et fournir à la personne une ordonnance d'antiviral.

En présence de lésions, les parties prenantes sont toutefois unanimes quant à la nécessité d'avoir recours à une évaluation clinique et à un test de détection virale pour confirmer le diagnostic d'herpès génital, et ce, afin d'éviter que des personnes ne vivent avec le fardeau psychologique de l'herpès génital à la suite d'un diagnostic erroné. En accord avec l'information tirée des documents retenus, elles rappellent que l'aspect clinique, à lui seul, n'est pas suffisant pour diagnostiquer l'herpès génital et qu'il est important de déterminer le virus en cause afin d'adapter le counseling. Enfin, les professionnels de la santé soulignent que, lorsqu'un diagnostic d'herpès génital est confirmé par un test de détection virale, il n'est pas nécessaire de répéter ce test ultérieurement.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le diagnostic d'herpès génital repose à la fois sur :
 - L'évaluation du risque d'exposition¹;
 - La recherche d'antécédents d'herpès génital, y compris de résultats d'analyses de biologie médicale;
 - Un examen clinique à la recherche de lésions;
 - Un test de détection virale effectué à partir de lésions pour confirmer le diagnostic compte tenu des implications thérapeutiques et des conséquences psychologiques qui en découlent.
- Les lésions caractéristiques de l'herpès génital sont souvent absentes au moment de l'évaluation clinique.
 - Sans diagnostic confirmé et s'il n'y a pas de lésions au moment de la consultation, demander aux personnes de consulter de nouveau lorsqu'elles développeront des lésions actives, afin d'effectuer un prélèvement.

¹. Pour de l'information additionnelle, se référer au feuillet [Estimation du risque associé aux activités sexuelles](#) produit par le MSSS.

2.4.3 Présentation clinique

Selon certains auteurs, les manifestations cliniques de l'herpès génital causées par le VHS-2 ne peuvent être distinguées de celles causées par le VHS-1 [Panel, 2023; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. De plus, la variabilité des manifestations cliniques de l'herpès génital rend difficile la distinction entre les épisodes primaires, les épisodes non primaires et les récurrences [ASPC, 2021]. Toutefois, l'ASPC précise qu'un épisode primaire peut se caractériser par un plus grand nombre de symptômes généraux et par des lésions dont les stades de cicatrisation diffèrent [ASPC, 2021].

Dans la région anogénitale, l'épisode primaire est généralement caractérisé par l'apparition bilatérale de papules ou de vésicules qui se transforment en pustules et qui évoluent en ulcères douloureux, le tout pouvant s'accompagner d'adénopathies inguinales, présentes dans 80 % des cas selon l'ASPC [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Le Panel précise que les lésions ulcéreuses trouvées apparaissent généralement sur les surfaces muqueuses, alors que les vésicules sont fréquemment observées sur la peau autour ou

sur les organes génitaux. Ces auteurs ajoutent que les symptômes locaux peuvent également inclure un prodrome sensoriel qui consiste en une douleur et un prurit [Panel, 2023]. Selon la majorité des documents retenus, les lésions sont fréquemment accompagnées d'un fond érythémateux et peuvent se présenter conjointement avec des picotements, de la dysurie ou des écoulements vaginaux ou urétraux [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021]. L'herpès génital peut aussi se présenter sous la forme de fissures dans la région anogénitale [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021]. Certains auteurs rappellent que l'infection herpétique peut également causer des lésions extragénitales localisées, par exemple, sur le pubis, le bas du dos, les fesses ou les cuisses [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. Selon plusieurs documents, lors d'un premier épisode primaire d'herpès génital, des symptômes systémiques de type viral (p. ex. fièvre, myalgie, malaise, maux de tête) sont présents dans 67 % des cas selon l'ASPC et ils surviennent au cours des trois à quatre jours suivant l'infection selon l'OMS [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. D'après les CDC, les infections nouvellement acquises peuvent également causer un malaise clinique prolongé, des ulcérations sévères ainsi qu'une atteinte neurologique [Workowski *et al.*, 2021]. Sans traitement, la durée moyenne des symptômes d'une infection primaire est de 15 à 20 jours avant la formation de croûtes ou la guérison des lésions [ASPC, 2021; WHO, 2021]. L'OMS précise toutefois que l'apparition de croûtes ne se produit pas sur les surfaces muqueuses et elle souligne qu'en raison de la localisation intraépidermique des lésions ces dernières laissent rarement des cicatrices [WHO, 2021]. Le Panel rappelle également que l'excrétion virale se produit fréquemment sur les surfaces muqueuses, et ce, sans égard à la sévérité clinique de l'infection [Panel, 2023]. Selon ces auteurs, les manifestations classiques de l'herpès génital ne surviennent que chez quelques personnes, alors que la majorité des gens infectés vont plutôt présenter des symptômes légers ou atypiques, lesquels ne sont souvent pas reconnus [Panel, 2023]. L'infection primaire peut également être asymptomatique (60 % des nouveaux cas d'infection au VHS-2 diagnostiqués par séroconversion), et donc ne pas être diagnostiquée [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'ASPC, 20 % des infections primaires asymptomatiques ont une présentation atypique [ASPC, 2021]. De plus, l'herpès génital peut se caractériser, notamment, par une douleur génitale, une urétrite (avec écoulement urétral), une cervicite, une rectite ou un ténésme [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. Le Panel souligne également que l'infection par le VHS est une cause fréquente de rectite chez les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes et pourrait ne pas être associée avec la présence d'ulcères anaux externes [Panel, 2023].

Selon certains documents, au premier épisode non primaire d'herpès génital, les symptômes systémiques sont plus rares (environ 16 % des cas selon l'ASPC), les lésions sont moins nombreuses, souvent unilatérales, moins répandues et elles sont également de plus courte durée [ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. D'après l'ASPC, sans traitement, la durée moyenne des symptômes d'un épisode non primaire est de 16 jours [ASPC, 2021].

Comme mentionné précédemment, l'infection initiale, causée à 90 % par le VHS-2, est suivie d'une période de latence dont la durée est variable et qui peut être entrecoupée d'épisodes de récurrence, selon Ferreira et ses collaborateurs [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Les récurrences sont des épisodes causés par la réactivation du virus et elles peuvent être associées à différents facteurs tels que le stress émotionnel, la maladie (surtout en cas de fièvre) ou la prise de médicaments. Selon les CDC et l'ASPC, la majorité, soit près de 70 % à 90 % des personnes qui ont eu un premier épisode d'herpès génital symptomatique causé par le VHS-2, va subséquemment présenter des lésions génitales récurrentes [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Plusieurs auteurs précisent également que les récurrences sont plus nombreuses en présence d'une infection causée par le VHS-2 que par le VHS-1 [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ASHM, les récurrences causées par le VHS-2 sont plus fréquentes durant la première année suivant l'infection. Plusieurs documents retenus mentionnent également que l'excrétion virale asymptomatique est plus fréquente peu de temps après l'acquisition de l'infection ainsi qu'en présence d'une infection causée par le VHS-2 [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Après un premier épisode d'herpès génital causé par le VHS-1, les récurrences sont moins fréquentes, se manifestant chez 20 % à 50 % des personnes, et l'excrétion virale diminue rapidement pendant la première année suivant l'infection [Panel, 2023; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'infection par le VHS-1 est également associée à une excrétion virale subclinique moins fréquente que l'infection causée par le VHS-2 [Panel, 2023; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il est d'ailleurs important de considérer ces caractéristiques différentielles entre le VHS-2 et le VHS-1 lors du counseling.

Les récurrences de l'herpès génital sont fréquemment précédées par des symptômes prodromiques (p. ex. brûlures focales, démangeaisons, picotements, hyperesthésie ou dysesthésie, malaises vagues) d'une durée de 1 à 2 jours (dans 43 % à 53 % des cas, selon l'ASPC) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021]. De plus, dans 5 à 12 % des cas, les récurrences peuvent également être caractérisées par une petite plaque érythémateuse localisée et unilatérale ou des vésicules génitales douloureuses et des ulcères le long des rameaux antérieurs ou postérieurs des deuxième et troisième nerfs sacrés, ainsi que des symptômes systémiques [ASPC, 2021; WHO, 2021]. Selon les CDC, des symptômes sévères et prolongés peuvent également être présents lors de récurrences, et ce, même chez les personnes dont l'épisode initial était jugé léger ou modéré [Workowski *et al.*, 2021]. L'OMS estime la durée d'un épisode récurrent à 4 ou 5 jours, pouvant s'étendre jusqu'à 12 ou 15 jours, alors que l'ASPC estime plutôt la durée des symptômes entre 9 et 11 jours s'il n'y a pas de traitement [ASPC, 2021; WHO, 2021]. Comme pour un premier épisode d'herpès génital, les récurrences peuvent être asymptomatiques pendant de longues périodes, bien que l'excrétion virale se poursuive de façon intermittente [Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, selon les CDC, chez les personnes séropositives pour le VHS-2 qui n'ont pas d'histoire d'épisode symptomatique d'herpès génital, l'excrétion virale au niveau génital est réduite de 50 % par rapport aux personnes qui présentent un herpès génital symptomatique [Workowski *et al.*, 2021].

Rarement, le VHS peut entraîner des complications telles qu'une infection disséminée, une atteinte du système nerveux central (p. ex. une méningite, une myélite ou une radiculopathie sacrée) ou une infection viscérale (p. ex. une pneumopathie ou une hépatite) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon les CDC, la méningite causée par le VHS-2 est une complication rare de l'herpès génital qui touche plus les femmes que les hommes et qui devrait être distinguée de l'encéphalite, laquelle requiert un traitement plus long [Workowski *et al.*, 2021]. Toujours selon les CDC, l'hépatite est une manifestation rare d'infection disséminée par le VHS; elle est plus fréquemment rapportée chez les personnes enceintes qui sont infectées pendant la grossesse [Workowski *et al.*, 2021]. Selon certains auteurs, une immunité réduite, résultant d'une grossesse, d'une tumeur maligne ou d'une immunosuppression, représente un facteur de risque d'hépatite causée par le VHS [Lorenz, 2022]. Enfin, d'autres soulignent que la rétention urinaire est également possible et peut nécessiter des soins spécialisés [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021].

2.4.3.1 Particularités pendant la grossesse

La majorité des infections primaires qui surviennent chez les personnes enceintes (comme chez celles non enceintes) sont asymptomatiques [ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En effet, Ferreira et collaborateurs rapportent que plus de 70 % des infections par le VHS-2 contractées pendant la grossesse sont asymptomatiques ou non reconnues [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon certains auteurs, les manifestations cliniques de l'herpès génital ne semblent pas différer entre les personnes enceintes et celles non enceintes (consensus professionnel) [Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, le CNGOF mentionne que les symptômes de l'herpès génital peuvent être atypiques pendant la grossesse (niveau de preuve 2) [Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon Ferreira et ses collaborateurs, une infection primaire survenant pendant la grossesse serait également associée à une présentation clinique plus grave qui pourrait dégénérer, dans de rares cas, en encéphalite ou en hépatite herpétique [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Le Panel précise effectivement que les maladies viscérales consécutives à l'infection par le VHS sont plus susceptibles de survenir pendant la grossesse et peuvent être fatales [Panel, 2023]. Les CDC, qui rappellent que l'hépatite peut apparaître même sans lésions génitales, soulignent l'importance d'avoir un seuil de suspicion élevé et d'amorcer un traitement intraveineux empirique en présence de fièvre et d'hépatite pendant la grossesse, et ce, en raison de l'insuffisance hépatique fulminante et de la mortalité élevée qui peuvent en découler [Workowski *et al.*, 2021].

Des auteurs mentionnent qu'une infection primaire survenant pendant la grossesse serait associée à une incidence plus élevée de récurrences à l'accouchement [Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En effet, selon le CNGOF, la prévalence de lésions au moment de l'accouchement est d'environ 36 % chez les personnes qui contractent une infection primaire pendant la grossesse, alors qu'elle est de 14 % chez les personnes

enceintes qui ont une histoire d'herpès génital récurrent (niveau de preuve LE4¹² sans égard au type de virus) [Senat *et al.*, 2018]. L'ACOG, qui confirme qu'environ 14 % des personnes enceintes qui ont une infection récurrente au VHS vont présenter des symptômes prodromiques ou une récurrence clinique au moment de l'accouchement, souligne que la majorité de ces personnes peuvent par ailleurs s'attendre à avoir au moins un épisode récurrent pendant la grossesse [ACOG, 2020]. Ferreira et collaborateurs soulignent également que les récurrences de l'herpès génital sont plus fréquentes chez les personnes enceintes que chez les personnes non enceintes et que ces récurrences sont proportionnelles à l'âge gestationnel, en raison de l'immunité cellulaire qui diminue avec l'avancement de la grossesse [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

2.4.3.2 Personnes qui vivent avec le VIH

Selon certains auteurs, les personnes qui vivent avec une immunosuppression peuvent avoir des épisodes sévères ou prolongés d'herpès génital ou péréal et, selon l'OMS, les ulcères peuvent s'étendre latéralement et superficiellement durant une période considérable s'il n'y a pas de traitement [Lorenz, 2022; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

L'OMS précise également que les manifestations cliniques et les patrons d'ulcères génitaux causés par le VHS peuvent être altérés en présence du VIH [WHO, 2021]. En effet, chez les personnes qui vivent avec le VIH, les CDC mentionnent, d'une part, que les lésions causées par le VHS sont communes et peuvent être sévères, douloureuses ou atypiques et, d'autre part, que l'excrétion virale est accrue par rapport aux personnes qui ne vivent pas avec le virus [Workowski *et al.*, 2021]. En effet, chez les personnes dont le décompte de cellules CD4 est inférieur à 200 cellules par millimètre cube, le Panel précise que l'excrétion virale se produit plus fréquemment que chez les personnes dont le décompte de CD4 est plus élevé [Panel, 2023]. De plus, selon ces auteurs, chez les personnes qui présentent une immunosuppression importante (en particulier lorsque le décompte de cellules CD4 est inférieur à 100 cellules par millimètre cube) des ulcérations profondes, étendues et qui ne guérissent pas ont été rapportées et peuvent être associées à une résistance du VHS à l'acyclovir [Panel, 2023].

Toujours selon le Panel, les manifestations d'infection par le VHS qui ne sont pas associées aux muqueuses (p. ex. la kératite, l'encéphalite, l'hépatite ou le panaris herpétique) sont similaires chez les PVVIH et chez les personnes qui ne vivent pas avec le virus [Panel, 2023]. Ces auteurs précisent également que les infections disséminées sont rares, et ce, même chez les personnes dont l'immunosuppression est très sévère [Panel, 2023].

Selon les CDC, peu après le début d'une thérapie antirétrovirale pour le VIH, les manifestations cliniques de l'herpès génital peuvent être plus sévères pendant la reconstitution du système immunitaire [Workowski *et al.*, 2021]. Le Panel mentionne également qu'une augmentation transitoire des ulcères associés au VHS-2 a été

¹² Études comparatives sans répartition aléatoire présentant des biais notables, études rétrospectives, études transversales et séries de cas.

observée durant les six premiers mois après l'amorce d'une thérapie antirétrovirale pour traiter le VIH, mais que la fréquence et la sévérité des épisodes cliniques d'herpès génital sont souvent réduites après la reconstitution du système immunitaire [Panel, 2023]. Chez les PVVIH qui amorcent un traitement antirétroviral, des lésions cutanées atypiques et parfois récalcitrantes au traitement ont été signalées et sont attribuables au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) [Panel, 2023]. Les auteurs précisent toutefois que l'herpès génital ne devrait pas influencer sur le moment d'amorcer une thérapie antirétrovirale chez les PVVIH et ils suggèrent le recours à un régime posologique supprimeur pour traiter l'herpès génital pendant cette période [Panel, 2023]. Enfin, selon les CDC et le Panel, bien que la thérapie antirétrovirale diminue la sévérité et la fréquence de l'herpès génital symptomatique, l'excrétion virale subclinique demeure fréquente chez cette population [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021].

Le *Guide québécois de dépistage des ITSS* contient de l'information sur le tableau clinique de l'herpès génital, laquelle est en cohérence avec l'information trouvée dans les guides de pratique clinique et lignes directrices [MSSS, 2016]. Ce guide mentionne notamment que la majorité des personnes atteintes de l'herpès génital ne présentent pas de symptômes et signes caractéristiques de l'infection et que, pour cette raison, une majorité d'entre elles ignorent être infectées. Lorsque présents, les symptômes et signes d'un épisode initial ou d'une récurrence de l'herpès génital évoqués dans ce document sont en cohérence avec l'information trouvée dans les documents retenus. Sans traitement, la durée d'un épisode initial est estimée à trois semaines dans ce document, alors que celle d'un épisode récurrent est estimée à dix jours. Le guide québécois confirme également que les épisodes récurrents, qui sont courants la première année, mais ont tendance à s'espacer par la suite, sont plus fréquents avec le VHS-2 qu'avec le VHS-1. Enfin, le guide rappelle qu'il est impossible, sur une base clinique, de différencier l'infection causée par le VHS-1 de celle causée par le VHS-2. Toujours selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, les complications qui peuvent survenir à la suite d'une infection génitale par le VHS incluent notamment une atteinte du système nerveux central, l'apparition de lésions extragénitales par auto-inoculation, une infection virale disséminée (p. ex. lésions mucocutanées disséminées, hépatite, pneumonite, arthrite), une surinfection fongique ou bactérienne ainsi qu'une rétention urinaire ou une infection bactérienne urinaire [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux sont en accord avec les manifestations cliniques de l'herpès génital mentionnées des guides de pratique clinique. Ils confirment que les récurrences sont moins fréquentes en cas d'infection par le VHS-1 que par le VHS-2 et que la fréquence des récurrences diminue généralement avec le temps. Selon certains experts, bien que des complications liées à l'herpès génital (p. ex. méningite ou myélite) puissent survenir chez des personnes immunocompétentes, ces situations sont toutefois très rarement rencontrées. Enfin, bien que la rétention

urinaire puisse être observée principalement chez les femmes, ce phénomène est peu fréquent selon les parties prenantes consultées.

2.4.3.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de l'herpès génital comprennent notamment les autres causes d'infections causant des ulcérations anogénitales, diverses infections non transmises sexuellement ainsi que certaines affections ou maladies touchant la peau ou les muqueuses. En plus de la syphilis, certains documents mentionnent notamment la lymphogranulomatose vénérienne, le chancre mou ou le granulome inguinal (donovanose) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski et al., 2021]. Lorenz précise aussi de considérer la Mpox (variole simienne) comme diagnostic différentiel de l'herpès génital, puisque l'épidémie récente possède une présentation atypique causant des lésions souvent localisées dans les régions génitale, périanale et périnéale [Lorenz, 2022]. De plus, comme le rappellent les CDC, plus d'un agent étiologique peut être présent dans les ulcères génitaux, anaux ou périnaux, y compris, par exemple, l'herpès et la syphilis, et ces agents peuvent également causer des ulcères oraux [Workowski et al., 2021]. Selon l'ASHM, d'autres virus, tels que les virus *Herpes Zoster* ou Epstein-Barr (herpès 4), peuvent aussi causer des ulcérations génitales [ASHM et NZSHS, 2021].

Des lésions anales, périanales et génitales peuvent également être associées à des infections fongiques, virales ou bactériennes, des traumatismes, un carcinome, des aphtes, la maladie de Behçet, une éruption cutanée d'origine médicamenteuse, du psoriasis ou de la dermatite de contact [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski et al., 2021].

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRÉSENTATION CLINIQUE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant la présentation clinique de l'herpès génital :

- La majorité des infections sont asymptomatiques ou assez peu symptomatiques pour passer inaperçues.
- Les manifestations cliniques sont similaires pour le VHS-1 et pour le VHS-2.
 - L'excrétion virale et les récurrences sont toutefois plus fréquentes avec le VHS-2.
- Un premier épisode cliniquement symptomatique d'herpès génital peut correspondre à :
 - Un épisode initial primaire

- Infection initiale chez une personne séronégative pour le VHS-1 et le VHS-2
- Un épisode initial non primaire
 - Infection initiale par le VHS-1 chez une personne qui possède des anticorps contre le VHS-2, ou vice versa
- Une récurrence si l'épisode initial a été peu symptomatique ou asymptomatique
 - Réactivation virale (peut survenir longtemps après l'infection initiale).
- La variabilité des manifestations cliniques rend difficile la distinction entre l'épisode initial et les récurrences.
- Les lésions extragénitales sont possibles.
- L'infection peut se caractériser par une urétrite, une cervicite ou une rectite.
- Rarement, le VHS peut causer une infection disséminée, entraînant des complications telles qu'une atteinte du système nerveux central (p. ex. méningite, myélite) ou une atteinte viscérale (p. ex. hépatite ou pneumopathie).
- En présence d'une immunosuppression¹, l'herpès génital peut se manifester par un épisode subaigu, voire chronique, et il peut provoquer une infection disséminée sévère.

¹ Pour plus d'information sur l'immunosuppression, voir le [Protocole d'immunisation du Québec](#)

NOTE : Pour de l'information détaillée, consulter le [tableau I-1](#) : Présentation clinique et diagnostics différentiels de l'herpès génital à l'annexe I du présent rapport.

2.4.4 Analyses de biologie médicale permettant de confirmer le diagnostic

Les analyses de biologie médicale employées pour confirmer la présence d'une infection au VHS peuvent être divisées en deux groupes, soit les techniques de détection virale et les techniques de détection d'anticorps. Selon la majorité des documents retenus, en présence de lésions, un diagnostic d'herpès génital devrait être confirmé à l'aide de techniques de détection virale, alors que, s'il n'y a pas de lésions, la sérologie spécifique de type peut aider au diagnostic [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Au Québec, quelques publications contiennent de l'information relative aux analyses de biologie médicale requises pour confirmer un diagnostic d'herpès génital. Le document publié conjointement par l'Institut national de santé publique du Québec et l'Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec sur les tests diagnostiques de l'infection génitale par le VHS contient plusieurs indications qui recoupent celles des lignes directrices et guides de pratique clinique recensés lors des travaux [AMMIQ et INSPQ, 2014]. On y rappelle notamment l'importance de confirmer le diagnostic d'herpès génital à l'aide d'analyses de biologie médicale, idéalement par un test de détection virale comme le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) ou la culture. Les auteurs de ce document rappellent également l'importance de transmettre aux personnes présumément atteintes de l'herpès génital les forces et les limites des analyses de détection virale et de la sérologie spécifique de type dans le cadre d'un counseling pré et post-test [AMMIQ et INSPQ, 2014]. Ces messages se trouvent également dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS* [MSSS, 2016].

Afin de brosser un portrait de l'utilisation des analyses de biologie médicale au Québec et d'estimer leur valeur en contexte réel québécois, le nombre de procédures effectuées pour chaque analyse relative à l'herpès génital inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après le Répertoire) a été extrait à partir de la base de données ministérielle Centralab, et ce, de 2019 à 2024. Les données extraites sont indiquées dans le [tableau 2](#) et représentées graphiquement à la [figure 1](#). Les données sur les volumes d'analyses de l'année de référence 2020-2021 correspondent à une année financière de pandémie durant laquelle la situation sanitaire provinciale aurait pu toucher les demandes d'analyse de biologie médicale par la réduction du nombre de consultations et par une augmentation des mesures d'hygiène.

Ces données démontrent que la culture n'est pratiquement plus employée, et ce, depuis l'exercice financier de 2020 à 2021. De même, l'immunofluorescence est très peu employée. Les différents TAAN combinés représentent, avec la sérologie spécifique de type, les analyses les plus communément prescrites dans le réseau de la santé. Le volume moyen annuel des cinq derniers exercices financiers pour la sérologie spécifique de type (28 762 analyses), dont le coût annuel moyen se chiffre à 182 104,26 \$, est inférieur à la somme du volume moyen annuel des différents TAAN (35 318 analyses), dont le coût annuel moyen se chiffre à 1 468 854 \$. La somme des coûts annuels moyens des cinq derniers exercices financiers pour toutes les analyses de biologie médicale représente un coût annuel d'environ 1 729 479 \$.

Perspective des parties prenantes

En accord avec les documents retenus, l'ensemble des parties prenantes consultées dans le cadre de ces travaux rappellent l'importance de déterminer le type de virus en cause et de confirmer le diagnostic d'herpès génital à l'aide d'analyses de détection virale.

Tableau 2 Données¹³ de 2019 à 2024 sur les volumes et les coûts des analyses de biologie médicale pour diagnostiquer l'herpès génital

Analyse de biologie médicale	Procédure		Exercice financier	VP ¹	Volume ²	Coût ³ (\$)	Coût moyen sur cinq ans (\$)
	Code	Description					
Épreuve de sensibilité	40511	Épreuve de sensibilité aux antiviraux pour le virus HSV, CMV, VVZ (IC50) (par virus)	2019-2020	78,0	8	624,00	705,80
			2020-2021	83,0	5	415,00	
			2021-2022	83,0	8	664,00	
			2022-2023	83,0	12	996,00	
			2023-2024	83,0	10	830,00	
Sérologie	40693	<i>Herpes simplex</i> IgG ou anticorps totaux	2019-2020	9,1	2 102	19 128,20	18 185,48
			2020-2021	9,6	1683	16 156,80	
			2021-2022	9,6	1 659	15 926,40	
			2022-2023	9,6	2024	19 431,00	
			2023-2024	9,6	2113	20 285,00	
	40695	<i>Herpes simplex</i> (IgG spécifique type 1 ou 2) (par Ag)	2019-2020	6,1	32 841	200 330,10	182 104,26
			2020-2021	6,4	26 026	166 566,40	
			2021-2022	6,4	27 892	178 508,80	
			2022-2023	6,4	28 602	183 049,00	
			2023-2024	6,4	28 448	182 067,00	

¹³ Source : Annexes du *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2022-2023* du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Analyse de biologie médicale	Procédure		Exercice financier	VP ¹	Volume ²	Coût ³ (\$)	Coût moyen sur cinq ans (\$)
	Code	Description					
Culture	41281	<i>Herpes simplex</i> types I et II (culture cellulaire et typage)	2019-2020	47,0	5 178	243 366,00	52 283,20
			2020-2021	50,0	89	4 450,00	
			2021-2022	50,0	201	10 050,00	
			2022-2023	50,0	69	3 450,00	
			2023-2024	50,0	2	100,00	
Immunofluorescence	41282	<i>Herpes simplex</i> type I ou II (détection rapide sur spécimen clinique comprenant typage) (par immunofluorescence)	2019-2020	22,0	485	10 670,00	7 345,80
			2020-2021	23,0	365	8 395,00	
			2021-2022	23,0	418	9 614,00	
			2022-2023	23,0	309	7 107,00	
			2023-2024	23,0	41	943,00	
TAAN	45064	<i>Herpes simplex</i> type 1 ou 2 (HSV1 ou HSV2); (TAAN) (trousse non homologuée ou test développé par le laboratoire) sur spécimen clinique	2019-2020	34,0	20 025	680 850,00	844 894,80
			2020-2021	36,0	16 751	603 036,00	
			2021-2022	36,0	23 193	834 948,00	
			2022-2023	36,0	29 969	1 078 884,00	
			2023-2024	36,0	28 521	1 026 756,00	
	45066	<i>Herpes simplex</i> type 1 ou 2 (HSV1 ou HSV2); (TAAN) (trousse homologuée) sur spécimen clinique	2019-2020	46,0	11 983	551 218,00	522 669,20
			2020-2021	48,0	8 163	391 824,00	
			2021-2022	48,0	9 562	458 976,00	
			2022-2023	48,0	11 968	574 464,00	
			2023-2024	48,0	13 268	636 864,00	
	45068	Virus de l'herpès; détection multiplex 7 virus : HSV1, HSV2, CMV, EBV, VVZ, HHV6,	2019-2020	154,0	928	142 912,00	101 290,00
			2020-2021	161,0	497	80 017,00	

Analyse de biologie médicale	Procédure		Exercice financier	VP ¹	Volume ²	Coût ³ (\$)	Coût moyen sur cinq ans (\$)
	Code	Description					
		HHV7 (TAAN) (multiplex) sur spécimen clinique	2021-2022	161,0	580	93 380,00	
			2022-2023	161,0	609	98 049,00	
			2023-2024	161,0	572	92 092,00	

VP : valeur pondérée.

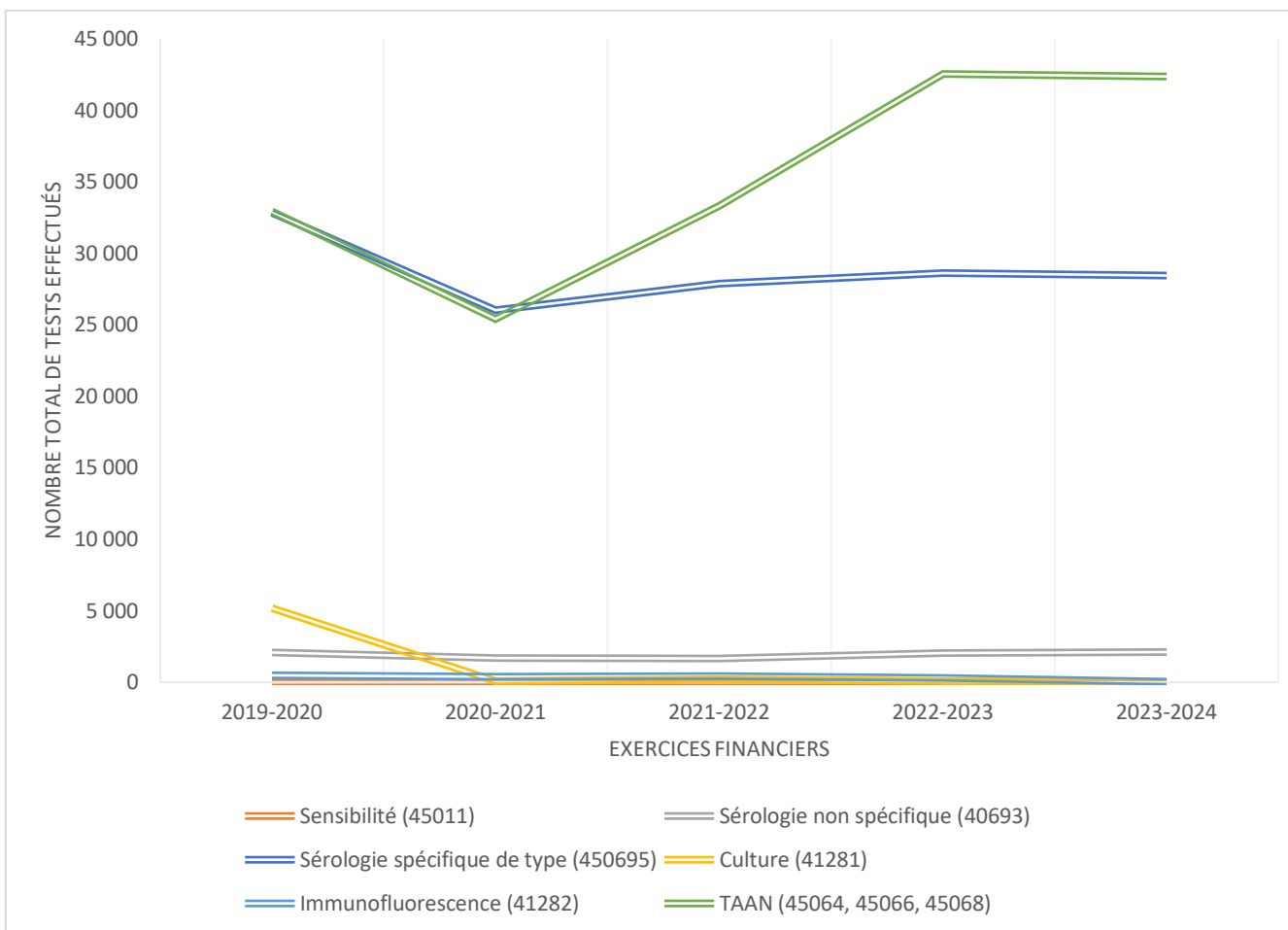
Note : La procédure 45065 [*Herpes simplex* type 1, *Herpes simplex* type 2 et virus *Varicella-Zoster*; (TAAN) (trousse non homologuée ou test développé par le laboratoire) sur spécimen clinique] a été ajoutée au Répertoire pendant l'exercice financier 2023-2024. Les données pour cette procédure (VP à 6,60; 6 143 procédures; coût 40 544\$ pour l'exercice financier de 2023-2024) n'ont pas été considérées pour les travaux.

¹ Valeur relative associée à chacune des procédures inscrites dans le Répertoire, qui reflète les ressources (humaines et matérielles) nécessaires à la réalisation de la procédure.

² Le volume correspond au nombre d'analyses réalisées. Les valeurs sont extraites du Répertoire.

³ Ces valeurs sont issues du Répertoire. Elles peuvent différer de la valeur obtenue par un calcul manuel (volume multiplié par la valeur pondérée) en raison de possibles erreurs de saisie ou de valeurs arrondies dans le Répertoire (voir les valeurs indiquées par un astérisque).

Figure 1 Volume des analyses de biologie médicale pour les sept derniers exercices financiers



NOTE : Les données sur les volumes d'analyses de l'année de référence 2020-2021 correspondent à une année financière de pandémie durant laquelle la situation sanitaire provinciale aurait pu toucher les demandes d'analyse de biologie médicale par la réduction du nombre de consultations et par une augmentation des mesures d'hygiène.

2.4.4.1 Techniques de détection virale

Les techniques de détection virale, qui doivent être privilégiées chez les personnes qui présentent des vésicules, des ulcères ou d'autres lésions cutané-muqueuses génitales, comprennent les tests d'amplification des acides nucléiques ainsi que la culture [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En présence d'une lésion initiale, le CNGOF estime que la valeur prédictive positive d'un examen clinique est élevée, mais il recommande la confirmation par TAAN en raison de l'importance de déterminer le type de virus en cause afin, notamment, d'ajuster la prise en charge (recommandation de grade B¹⁴ selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018]. Plusieurs auteurs appuient cette approche et mentionnent qu'en présence d'un résultat positif pour le VHS obtenu par TAAN ou par culture le type de VHS doit être déterminé afin de fournir un counseling approprié [Panel, 2023; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Plusieurs auteurs précisent que la sensibilité des différents TAAN disponibles varie entre 90,9 % et 100 % et ils confirment que ces tests, qui sont considérés comme étant hautement spécifiques, permettent d'obtenir des résultats dans un court délai [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon l'ACOG, les résultats d'un TAAN sont de trois à cinq fois plus susceptibles d'être positifs que les résultats d'une culture [ACOG, 2020]. Ainsi, l'usage du TAAN est parfois recommandé plutôt que la culture (consensus professionnel) [Senat *et al.*, 2018]. Selon certains auteurs, l'utilisation du TAAN est notamment appropriée dans les situations suivantes [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]:

- en cas de suspicion d'infection par le VHS;
- lorsque les lésions ont commencé à se cicatriser ou pour toute autre raison pour laquelle la culture pourrait ne pas détecter le VHS;
- en présence de manifestations neurologiques ou systémiques compatibles avec le VHS. Les CDC, ainsi que Lorenz, confirment également que le TAAN représente le test de choix pour établir le diagnostic des infections qui touchent le système nerveux central et les infections systémiques.

Selon l'information tirée des documents retenus, la culture virale permet de déterminer le type de VHS en cause et fournit de l'information sur la sensibilité, ce qui la rend appropriée en cas de suspicion de résistance. De plus, ses résultats peuvent être disponibles en 24 heures (deux à quatre jours, selon l'OMS) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; WHO, 2021]. Toutefois, plusieurs auteurs mentionnent que la sensibilité de la culture est plus faible qu'avec le TAAN et qu'elle varie en fonction des lésions prélevées pour l'analyse [Panel, 2023; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ainsi, l'ASPC rapporte une sensibilité de 94 % pour des vésicules, de 87 % pour des lésions pustuleuses et de 70 % pour des ulcères [ASPC, 2021]. Plusieurs documents mentionnent également que la sensibilité diminue lorsque

¹⁴ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

les lésions commencent à cicatriser et qu'elle est plus faible en cas de lésions récurrentes [ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020].

Le *Guide québécois de dépistage des ITSS* précise que les techniques de détection virale doivent être privilégiées en présence de lésions et il souligne que, lorsque ces dernières sont absentes, on peut demander à la personne de consulter de nouveau dès l'apparition de nouvelles lésions actives [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

Selon l'ensemble des parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, le TAAN représente l'analyse de choix pour établir le diagnostic de l'herpès génital. Ce test, dont les résultats sont disponibles en deux jours ou moins et qui comporte une confirmation du type de virus, lorsqu'il est effectué dans le cadre d'un diagnostic d'herpès génital, se trouve dans le système d'information de laboratoire provincial (SIL-P). Même si tous les laboratoires n'offrent pas le TAAN, les échantillons peuvent simplement être acheminés vers un laboratoire qui offre ce service. De plus, certains experts soulignent que les milieux utilisés pour le prélèvement et le transport des échantillons prélevés aux fins d'analyse se conservent à température ambiante et ils rappellent que le TAAN est hautement sensible et spécifique lorsque l'échantillon est prélevé de la bonne façon et au bon moment. Selon les parties prenantes consultées, bien que cette analyse relève de la médecine spécialisée, la recherche de mutations en cas de suspicion de résistance peut également être effectuée à l'aide d'un échantillon prélevé pour un TAAN.

Les professionnels de la santé rappellent par ailleurs que le répertoire des analyses de laboratoire des différents établissements peut être consulté en cas de besoin.

Selon les parties prenantes consultées et les données relatives aux volumes, très peu de laboratoires ont maintenu la capacité de faire des cultures virales. De l'avis de certains experts, il n'y a aucune raison de choisir ce test pour diagnostiquer l'herpès génital, notamment puisqu'il requiert plus d'expertise et demeure une technique moins sensible que le TAAN. Bien que la culture puisse être employée pour évaluer la résistance virale, certains experts rappellent que la recherche de mutations de résistance peut également être effectuée à partir d'échantillons prélevés pour un TAAN, rendant ainsi la culture désuète. Ainsi, selon les parties prenantes consultées, même si des requêtes indiquant la culture peuvent encore circuler dans le réseau de la santé, lorsque cette option est cochée, les laboratoires effectuent plutôt un TAAN. Par ailleurs, dans certaines régions du Québec, les professionnels de la santé précisent que, même si la disponibilité du TAAN est récente, les milieux de culture ont été retirés et ne sont plus disponibles.

Enfin, les professionnels de la santé confirment également que la détection par immunofluorescence directe n'est plus utilisée pour établir le diagnostic de l'herpès génital.

2.4.4.2 Techniques de détection d'anticorps

Chaque type de virus possède des protéines distinctes de son enveloppe, soit les glycoprotéines G1 pour le VHS-1 et G2 pour le VHS-2, pour lesquelles des anticorps spécifiques se développent dans un délai de deux à douze semaines après l'infection (le plus souvent moins de six semaines – niveau de preuve LE3¹⁵ [CNGOF]) et persistent indéfiniment par la suite [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon les CDC, des anticorps communs aux deux types de VHS sont également développés, mais ces anticorps ne sont pas utilisés pour établir le diagnostic [Workowski *et al.*, 2021]. Par différentes techniques, regroupées sous l'expression « sérologie spécifique de type », il est possible de détecter et de distinguer les deux types de virus. Toutefois, l'utilité de la sérologie spécifique de type dans le diagnostic de l'herpès génital est limitée, et ce, selon la majorité des documents retenus.

L'ASPC rapporte que, selon une étude, la sensibilité et la spécificité de la sérologie pour le VHS-2 sont respectivement de 80,5 % et de 98,5 %, alors qu'elles sont de 91 % et de 96,4 % pour le VHS-1 [ASPC, 2021]. Des pourcentages de sensibilité similaires sont rapportés par les CDC qui précisent que les résultats faussement négatifs peuvent être plus fréquents aux stades précoces de l'infection. Ainsi, en cas de forte suspicion d'une infection récente par le VHS-2, certains auteurs recommandent de répéter la sérologie spécifique de type 12 semaines après le moment présumé du début de l'infection [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon plusieurs auteurs, la spécificité des essais immunoenzymatiques (EIA) disponibles est faible – en particulier ceux qui ont une valeur index inférieure à trois, et des résultats faussement positifs peuvent être obtenus avec les tests sérologiques de type EIA [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Pour cette raison, les CDC recommandent de recourir à un test de confirmation effectué à l'aide d'une autre méthode (p. ex. Biokit ou immunobuvardage de type Western) avant d'interpréter le résultat d'un immunoessai enzymatique spécifique de type [Workowski *et al.*, 2021]. Lorsqu'un test de confirmation n'est pas disponible, les CDC précisent qu'un counseling approprié devrait être effectué afin d'expliquer à la personne les limites relatives aux tests sérologiques, et ce, avant de recourir au test [Workowski *et al.*, 2021]. Selon certains auteurs, la détection des immunoglobulines de type M (IgM) n'est pas recommandée pour établir le diagnostic de l'herpès génital, puisqu'elle n'est pas spécifique pour le type de VHS et que les IgM constituent de mauvais marqueurs d'infection récente – les IgM peuvent être positives pendant des épisodes récurrents d'herpès oral ou génital [Lorenz, 2022; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018].

Selon certains documents, la sérologie spécifique de type du VHS peut être utile pour établir le diagnostic si le test de détection virale n'est pas possible ou si le résultat d'une détection virale est négatif chez une personne symptomatique [ASPC, 2021; ACOG, 2020]. De plus l'ASPC mentionne que la sérologie spécifique de type peut permettre de guider les mesures préventives à appliquer lorsque les partenaires sont sérodifférents

¹⁵ Études cas-témoins.

(les deux partenaires sont infectés par des types différents de VHS), sérodiscordants (un seul des partenaires est infecté par le VHS) ou concordants (les partenaires sont infectés par le même type de VHS) [ASPC, 2021]. Ainsi, selon certains auteurs, la sérologie spécifique de type pourrait être utile, notamment dans les situations suivantes [Panel, 2023; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021] :

- chez les personnes asymptomatiques ou celles qui présentent des lésions atypiques;
- en présence de symptômes ou signes (classiques ou atypiques) d'herpès génital :
 - lorsque les tests de détection virale ne peuvent pas être effectués, ou
 - lorsque les tests de détection virale donnent un résultat négatif – l'ASPC estime toutefois préférable de répéter les tests de détection virale à l'aide de prélèvements effectués sur des lésions fraîches plutôt que de recourir à la sérologie;
- lorsqu'on soupçonne que les partenaires sexuels sont sérodiscordants ou sérodifférents, afin de guider l'application des mesures préventives;
- en présence d'un premier épisode d'herpès génital survenant chez une personne enceinte, puisque la présence ou l'absence d'anticorps peut aider à différencier une infection primaire d'une infection non primaire;
- selon les CDC, les personnes qui sont à haut risque d'infection par le VHS – p. ex. celles qui se présentent pour une évaluation des ITSS, en particulier celles qui ont eu au moins 10 partenaires sexuels à vie ainsi que les PVVIH – pourraient avoir besoin :
 - d'une évaluation afin de déterminer la présence d'une histoire de symptômes compatibles avec le VHS, puis
 - d'une sérologie spécifique afin de diagnostiquer l'herpès génital chez celles qui présentent des symptômes génitaux [Workowski *et al.*, 2021];
- chez les PVVIH, la sérologie spécifique de type peut être envisagée lorsque les partenaires sont sérodiscordants (recommandation BII) [Panel, 2023].

Selon certains auteurs, la détection d'anticorps spécifiques pour le VHS-1 est plus difficile à interpréter – elle pourrait détecter une infection génitale ou orolabiale – que celle pour le VHS-2, laquelle a longtemps été associée uniquement à une infection génitale [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020]. C'est pourquoi la sérologie spécifique de type ne devrait pas être utilisée pour diagnostiquer une infection génitale par le VHS-1, selon les CDC qui rappellent que le diagnostic devrait être confirmé par un test de détection virale effectué à partir de lésions génitales [Workowski *et al.*, 2021].

2.4.4.2.1 Particularités des analyses sérologiques pendant la grossesse

Comme pour la population générale, certains auteurs mentionnent que, chez les personnes enceintes, la suspicion d'infection herpétique génitale devrait être confirmée à l'aide d'analyses de laboratoire qui, précise l'ACOG, permettent de distinguer les types de VHS [SCP, 2023; ACOG, 2020]. Selon le CNGOF, il est effectivement primordial que l'analyse sérologique distingue le VHS-1 du VHS-2 (recommandation de grade B¹⁶) [Senat *et al.*, 2018].

Dans certaines conditions, la sérologie spécifique de type peut être employée pendant la grossesse. Selon le CNGOF, s'il n'y a pas de lésions, la sérologie peut permettre de déterminer le statut immunitaire de la personne (recommandation de grade B¹⁶) [Senat *et al.*, 2018]. Ainsi, comme mentionné précédemment par l'ASPC, la sérologie spécifique de type peut permettre d'identifier un épisode primaire d'herpès génital survenant pendant la grossesse [ASPC, 2021]. Toutefois, selon le CNGOF, en présence de lésions, la sérologie ne devrait être demandée que lorsqu'un épisode survient chez une personne sans histoire d'herpès génital, afin de distinguer un épisode primaire d'un épisode non primaire ou d'une récurrence (consensus professionnel) [Senat *et al.*, 2018]. Cette distinction doit par ailleurs reposer à la fois sur un test de détection virale et sur la sérologie spécifique de type (recommandation de grade C¹⁷) [Senat *et al.*, 2018]. Selon certains auteurs, les analyses sérologiques spécifiques peuvent également être utiles pour identifier les personnes enceintes qui sont à risque d'infection herpétique ainsi que pour guider le counseling relatif au risque de contamination par l'herpès génital pendant la grossesse [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Par exemple, ce type d'essai peut être proposé à une personne enceinte sans histoire d'herpès génital et dont le partenaire sexuel est connu pour une infection par le VHS [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Lorsque la personne enceinte est connue pour une histoire d'herpès génital, selon certains auteurs, il n'est pas nécessaire de refaire des analyses pour confirmer une récurrence – recommandation de grade C¹⁷ selon le CNGOF et recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante, niveau B selon l'ACOG –, sauf en présence de lésions atypiques – consensus professionnel selon le CNGOF [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Enfin, chez les personnes enceintes, certains auteurs précisent que les données sont insuffisantes pour appuyer des analyses de routine effectuées dans le but de détecter l'excrétion virale – consensus professionnel selon le CNGOF [ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018].

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, la sérologie spécifique de type peut être indiquée dans certains contextes cliniques chez des personnes asymptomatiques. Par exemple, la ou le partenaire sexuel d'une personne chez qui l'herpès génital a été prouvé par test de détection virale pourrait bénéficier de cette analyse afin d'être conseillé en cas de discordance. Le recours à cette analyse est également cliniquement

¹⁶ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

¹⁷ Recommandation basée principalement sur un consensus ou l'opinion d'experts.

pertinent chez certaines personnes enceintes [MSSS, 2016]. Selon les auteurs du document publié conjointement par l'INSPQ et l'AMMIQ, puisque la sérologie spécifique de type possède une sensibilité située entre 75 % et 100 %, que la valeur prédictive positive diminue dans les populations à faible prévalence et qu'il n'y a pas de test de confirmation facilement accessible, l'utilisation de la sérologie doit être réservée à des situations particulières [AMMIQ et INSPQ, 2014]. Parmi les situations jugées acceptables pour recourir à la sérologie, le Comité sur les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS mentionne, notamment :

- la vérification du statut sérologique chez le ou la partenaire d'une personne atteinte de l'herpès génital (suspicion de sérodifférence);
- la contribution au diagnostic en présence de lésions atypiques ou de symptômes récurrents lorsqu'un test de détection virale ne peut être effectué ou donne un résultat négatif;
- la documentation de la séroconversion et de l'immunité avant l'accouchement lorsqu'un premier épisode d'herpès génital survient pendant la grossesse [INSPQ, 2018; AMMIQ et INSPQ, 2014].

Ainsi, pendant la grossesse, le CALI retient quelques situations comme étant des indications acceptables pour effectuer une sérologie spécifique de type [AMMIQ et INSPQ, 2014]. Les membres de ce comité sont notamment en accord avec la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada qui recommande que les personnes enceintes sans antécédent d'infection au VHS, et dont le partenaire présente une infection génitale au VHS, fassent l'objet d'un dépistage sérologique afin de déterminer leur risque de contracter l'herpès génital pendant la grossesse [Money et Steben, 2017]. Toutefois, les membres du CALI formulent une mise en garde relative à cette pratique et soulignent que la personne enceinte et son partenaire doivent être avisés de la possibilité d'un résultat faussement positif afin de diminuer les risques d'acquisition de l'infection pendant la grossesse. Ils retiennent également comme acceptable le recours à la sérologie spécifique de type pour documenter la séroconversion et l'immunité avant l'accouchement lorsqu'un premier épisode d'herpès génital (idéalement confirmé par un test de détection virale) survient durant la grossesse, et notamment puisque l'identification d'un premier épisode d'herpès génital pourrait influencer sur la prise en charge du nourrisson après l'accouchement. Chez une personne enceinte qui présente des lésions herpétiques génitales actives au moment de l'accouchement, les membres du CALI recommandent, en plus d'un test de détection virale sur les lésions, le recours à la sérologie spécifique de type afin de classer l'infection herpétique en primaire, non primaire ou récurrente, ce qui pourrait permettre de préciser le risque de transmission néonatale et d'orienter la prise en charge de l'enfant à la naissance – dans la mesure où le laboratoire peut fournir un résultat rapidement [AMMIQ et INSPQ, 2014].

Enfin, des indications similaires ont été trouvées dans le *Guide québécois de dépistage des ITSS* [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux soulignent que les limites de la sérologie spécifique de type sont méconnues de la première ligne ainsi que de la population générale. C'est pourquoi ils sont unanimes quant à la nécessité d'encadrer l'usage de ce test afin d'en réduire l'usage non pertinent cliniquement.

En accord avec le CALI, la majorité des parties prenantes consultées précisent que la sérologie pourrait toutefois être envisagée dans certaines situations particulières. Par exemple, elle pourrait contribuer à établir ou à exclure le diagnostic d'herpès génital en présence de symptômes récurrents, de lésions atypiques ou de lésions en voie de guérison lorsque la détection virale ne peut être effectuée ou qu'elle donne un résultat négatif. De plus, la sérologie pourrait permettre de vérifier le statut sérologique des partenaires réguliers des personnes infectées afin d'appuyer le diagnostic et permettre de guider le counseling en lien avec le risque de transmission (en présence de sérodifférence).

Étant donné la prévalence élevée du VHS dans la population générale, la majorité des professionnels de la santé demandent aux personnes enceintes le statut VHS de leurs partenaires afin que le counseling soit approprié à ce statut. Selon certains experts, il est fréquent qu'une personne enceinte consulte à la suite d'une exposition à l'herpès génital causée, par exemple, par des rapports sexuels avec un conjoint connu pour cette infection sans nécessairement qu'il y ait eu un contact avec des lésions. Ils estiment alors qu'il peut être utile d'obtenir une sérologie afin de déterminer le risque d'infection primaire pendant la grossesse. Toutefois, un résultat sérologique faussement positif pourrait entraîner le retrait des méthodes de prévention de la transmission – p. ex. port du condom, thérapie suppressive chez le ou la partenaire – en raison d'un sentiment artificiel de sécurité et ainsi exposer une personne négative pour le VHS à une infection primaire pendant la grossesse, selon certains experts. Ces derniers rappellent par ailleurs qu'un épisode primaire d'herpès génital pendant la grossesse entraîne le niveau de risque le plus élevé pour le nouveau-né. C'est pourquoi, selon leur perspective, la meilleure pratique demeure de conseiller aux personnes enceintes d'utiliser toutes les méthodes de protection possible plutôt que de recourir à la sérologie lorsque le ou la partenaire est connu pour être atteint de l'herpès génital.

En accord avec les documents retenus, pendant la grossesse, lorsqu'un épisode symptomatique survient chez une personne sans histoire d'herpès génital, certains experts rappellent que l'objectif de la sérologie n'est pas uniquement d'identifier une séroconversion et ils soulignent que l'absence ou la présence d'anticorps spécifiques au type de virus identifié dans les lésions (par TAAN) permet de distinguer, respectivement, un épisode primaire d'une récurrence.

Contrairement à ce qui est recommandé par les CDC, la majorité des parties prenantes consultées sont d'avis, toute comme le CALI, que la sérologie spécifique de type ne devrait pas être utilisée chez les personnes qui sont à haut risque de contracter le VHS.

Selon certains experts, la sérologie globale (non spécifique de type) n'a aucun rôle à jouer dans le diagnostic de l'herpès génital. Toutefois, elle pourrait être employée chez les personnes qui reçoivent une greffe de cellules souches, puisque chez ces personnes, il importe de déterminer la présence de l'un ou l'autre des types de VHS afin de prescrire, le cas échéant, une prophylaxie antivirale. Enfin, la majorité des parties prenantes sont également d'avis que les IgM ne sont d'aucune utilité pour établir le diagnostic de l'herpès génital.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – ANALYSES DE BIOLOGIE MÉDICALE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les analyses de biologie médicale relatives à l'herpès génital :

- Le TAAN est hautement sensible et spécifique lorsque l'échantillon est prélevé adéquatement, au moment opportun, et transporté dans les bonnes conditions. Au besoin, consulter le répertoire des analyses de laboratoire de l'établissement concerné.
- La sérologie **non spécifique de type** n'est d'aucune utilité pour l'herpès génital, tout comme la détection des IgM.
- **L'utilité de la sérologie spécifique de type (VHS-1 et VHS-2) pour établir le diagnostic de l'herpès génital est limitée :**
 - Un résultat faussement négatif peut se produire en cas d'infection précoce (la séroconversion peut prendre trois mois);
 - La spécificité de la sérologie est faible, le taux de résultats faussement positifs est élevé s'il n'y a pas de test de confirmation, et les conséquences psychologiques du diagnostic sont importantes;
 - Un résultat sérologique positif ne permet pas de confirmer un diagnostic d'herpès génital (il pourrait être buccal).

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- En présence de lésions, un diagnostic d'herpès génital doit être confirmé par un test de détection virale.
 - Le type de VHS doit être déterminé afin de fournir un counseling approprié.
- Le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN¹) est recommandé.
- La sérologie² spécifique de type ne devrait pas être utilisée à des fins de dépistage chez une personne asymptomatique.
- La sérologie spécifique de type pourrait être envisagée :
 - Pour contribuer à établir ou exclure le diagnostic en présence de symptômes récurrents, de lésions atypiques ou en voie de guérison, et ce, si la détection virale ne peut être effectuée ou donne un résultat négatif;
 - Pour vérifier le statut sérologique des partenaires réguliers des personnes infectées et conseiller en cas de sérodifférence.
 - Un résultat sérologique faussement positif obtenu chez une personne enceinte dont le ou la partenaire est sérodiscordant pourrait entraîner un risque accru d'infection primaire (fausse sécurité) pendant la grossesse.
- Pendant la grossesse, en présence de lésions chez une personne sans histoire d'herpès génital, l'absence d'anticorps spécifiques au virus identifié dans les lésions distingue un épisode primaire d'une récurrence.

1. Si le TAAN n'est pas disponible, la culture peut être employée comme méthode de détection virale.

2. Pour de l'information additionnelle, consulter le [Guide pratique pour les analyses de laboratoire en lien avec le VHS](#) (INSPQ-AMMIQ).

2.5 Traitements pharmacologiques

2.5.1 Principes de traitement

Les médicaments antiviraux les plus employés pour le traitement des infections herpétiques génitales sont l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir. Ces analogues de nucléosides (purine ou guanine), qui sont hautement spécifiques pour la thymidine kinase virale, pénètrent dans les cellules infectées et inhibent la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) du virus [Lorenz, 2022; ACOG, 2020]. L'acyclovir est un analogue acyclique synthétique d'un nucléoside purique, et ce substrat hautement spécifique pour la thymidine-kinase virale est un faible substrat pour la thymidine-kinase spécifique aux cellules hôtes [Apotex Inc., 2021]. Le chlorhydrate de valacyclovir est pour sa part un précurseur de l'acyclovir et il est rapidement converti en acyclovir après avoir été métabolisé dans le foie [Pharmascience Inc., 2023]. Analogue de la guanine, le famciclovir est le promédicament administré sous forme orale de l'antiviral penciclovir [Lorenz, 2022; Teva Canada Limitée, 2020]. Il n'exerce aucune activité antivirale avant sa biotransformation et, selon la monographie du produit, des études ont démontré que le famciclovir est bien absorbé et produit des concentrations plasmatiques supérieures à celles obtenues avec l'administration de penciclovir [Teva Canada Limitée, 2020].

2.5.1.1 Indications de traitement et autres considérations pharmacologiques

Selon les monographies de produit, l'inhibition de la réplication virale par l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir a pour effet d'écourter la période d'excrétion virale, de diminuer l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, ce qui favorise la guérison [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. Par contre, les antiviraux n'ont aucun effet sur le virus latent qui ne se réplique pas. C'est pourquoi la prise de ces médicaments ne change rien au risque, à la fréquence ou à la gravité des récurrences après l'arrêt du traitement [Workowski *et al.*, 2021].

Globalement, l'administration d'un traitement antiviral à une personne atteinte de l'herpès génital permet notamment [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; MSSS, 2016] :

- de prévenir les complications de l'infection herpétique;
- de contrôler les symptômes et signes de l'herpès génital en limitant leur durée et leur sévérité;
- de réduire le risque de transmission du virus;
- de réduire le fardeau psychologique;
- d'améliorer la qualité de vie [ASPC, 2021].

Selon l'ASPC, l'administration d'un de ces traitements antiviraux est indiquée dans les situations suivantes – ces situations excluent les nouveau-nés et les nourrissons [ASPC, 2021] :

- un épisode initial d'herpès génital avant la formation de croûtes;
- des épisodes récurrents (dès l'apparition des symptômes prodromiques);
- des épisodes très symptomatiques;
- une infection disséminée et sévère;
- une infection survenant pendant la grossesse;

Bien que l'OMS préconise l'administration d'un traitement de l'herpès génital sur la base d'analyses moléculaires fiables effectuées à partir de prélèvements provenant des ulcères, dans les milieux où ces tests ne sont pas disponibles, elle recommande un traitement basé sur une approche syndromique afin d'assurer la prise en charge le jour de la visite – forte recommandation basée sur un niveau de preuve modéré [WHO, 2021]. En cas de suspicion d'un premier épisode d'herpès génital, l'administration d'un traitement présomptif suivant une approche syndromique est également recommandée dans plusieurs guides, puisque les avantages d'un tel traitement dépendent de son amorce rapide [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

La majorité des documents retenus, y compris le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, s'entendent sur le fait que le traitement doit être amorcé dès que possible étant donné sa capacité à réduire la durée de l'excrétion virale, la douleur locale, les symptômes systémiques ainsi que le temps de cicatrisation [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; MSSS, 2016; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. L'ASHM précise par ailleurs de ne pas retarder le traitement chez les personnes qui présentent des épisodes de modérés à sévères, en particulier lorsque ces épisodes sont primaires [ASHM et NZSHS, 2021].

À moins d'une infection disséminée, sévère ou compliquée, la voie orale est généralement privilégiée [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; MSSS, 2016]. Selon le CNGOF, il n'y aurait en effet aucune preuve scientifique en appui à une administration intraveineuse plutôt qu'une administration orale en présence d'une infection herpétique non compliquée (opinion d'experts selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018]. Pour ce qui concerne la voie topique¹⁸, plusieurs auteurs rapportent que cette formulation pharmaceutique n'a pas démontré d'avantages pour réduire les symptômes systémiques ni l'excrétion virale et que cette pratique ne devrait pas être encouragée [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; MSSS, 2016; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Les résultats d'une revue systématique suggèrent que l'application topique d'acyclovir ne réduit pas non plus la durée des symptômes d'un

¹⁸ L'acyclovir en crème ou en pommade est inscrit comme médicament d'exception à la *Liste des médicaments – Établissements*, mais pour le traitement local des infections à virus herpétiques chez les personnes immunodéficientes [RAMQ, 2023].

épisode primaire d'herpès génital – différence moyenne -0,61 jours, intervalle de confiance à 95 % -2,16 à 0,95; 3 essais cliniques à répartition aléatoire; 195 participants [Heslop *et al.*, 2016].

2.5.1.1.1 Considérations relatives à des populations particulières

Selon l'OMS, chez les personnes de moins de 16 ans, l'acyclovir ne devrait être employé que lorsque les avantages l'emportent sur les risques [WHO, 2021]. Pour le traitement de l'herpès génital chez les adolescents, la Société canadienne de pédiatrie précise qu'elle appuie les recommandations de l'Agence de la santé publique du Canada concernant les régimes posologiques à employer [SCP, 2019].

Grossesse

Plusieurs des documents retenus mentionnent l'importance de traiter un premier épisode d'herpès génital lorsque celui-ci survient pendant la grossesse. De plus, en cas de récurrences chez les personnes enceintes, un traitement est également recommandé par plusieurs auteurs. Toutefois, la majorité des documents retenus recommandent surtout l'usage d'un traitement supprimeur en fin de grossesse afin de limiter les risques de césarienne. Enfin, pendant la grossesse, l'OMS recommande de recourir à un traitement par l'acyclovir uniquement lorsque les avantages surpassent les risques [WHO, 2021].

Il est mentionné dans les monographies canadiennes que l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir ne devraient être employés pendant la grossesse que lorsque l'utilité thérapeutique justifie les risques encourus [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. La même mention se trouve également dans la monographie européenne du valacyclovir [EMA, 2010] ainsi que dans la monographie américaine de l'acyclovir – considéré comme un médicament de catégorie B en cas de grossesse [DailyMed, 2024a]. Selon la monographie américaine, les données cliniques recueillies durant plusieurs décennies avec le valacyclovir et son métabolite, l'acyclovir, chez les personnes enceintes n'ont pas mis en évidence de risque de malformations congénitales majeures associées au médicament [DailyMed, 2023]. Bien qu'il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du valacyclovir en ce qui concerne les fausses couches ou les effets indésirables pour la mère ou le fœtus, la monographie américaine rappelle qu'il existe des risques pour le fœtus associés à l'herpès simplex non traité pendant la grossesse [DailyMed, 2023]. Bien que l'acyclovir puisse être administré oralement chez les femmes enceintes qui présentent un premier épisode d'herpès génital ou un épisode récurrent, il devrait être administré par voie intraveineuse chez les femmes enceintes qui présentent une infection sévère ou disséminée par le VHS, par exemple une hépatite [Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018].

Personnes qui vivent avec le VIH

Chez les PVVIH, les monographies canadiennes de l'acyclovir, du valacyclovir ou du famciclovir ne contiennent aucune indication concernant le traitement d'un épisode initial d'herpès génital [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez cette population, l'usage du famciclovir est indiqué par Santé Canada, mais on ne trouve aucune indication correspondante dans les monographies canadiennes de l'acyclovir ou du valacyclovir [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. Enfin, toujours selon les monographies canadiennes, bien que l'usage du valacyclovir soit indiqué pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, on ne trouve aucune indication correspondante dans les monographies de l'acyclovir ou du famciclovir [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020].

Selon le Panel, l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir sont efficaces chez les PVVIH atteintes de l'herpès génital [Panel, 2023]. Un ajustement de la dose est cependant requis chez cette population selon l'OMS, et ce, pour le valacyclovir et le famciclovir, mais pas pour l'acyclovir [WHO, 2021]. Les auteurs n'ont cependant pas exposé l'argumentaire justificatif sur lequel repose cette recommandation. Ainsi, la dose ou la fréquence d'administration varient par rapport à la population non atteinte par le virus.

Immunosuppression

Selon l'ASHM, en présence d'immunosuppression ou de récurrences fréquentes (p. ex. 2 à 3 fois par mois), une augmentation de la dose peut également être requise [ASHM et NZSHS, 2021].

Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées sont en accord avec l'information provenant des guides de pratique clinique et lignes directrices et elles prescrivent généralement un traitement antiviral en fonction de la suspicion clinique d'infection. Ainsi, en présence d'une probabilité non négligeable d'un épisode d'herpès génital, le traitement est amorcé par les parties prenantes, et ce, sur une base syndromique, surtout en présence de lésions vésiculaires douloureuses au niveau génital et de symptômes systémiques de type viral. Cette approche est particulièrement employée en clinique de santé sexuelle sans rendez-vous où le traitement antiviral est proposé d'emblée lorsque la suspicion clinique est suffisamment élevée. Un test de détection virale est alors effectué afin de confirmer le diagnostic et de déterminer le type de virus en cause.

Concernant la voie d'administration, celle privilégiée est généralement la voie orale. Néanmoins, les parties prenantes consultées soulignent que l'administration par voie intraveineuse peut être choisie de façon occasionnelle, par exemple lorsque la voie orale ne peut être employée, en cas de résistance aux antiviraux ou en présence d'un épisode particulièrement sévère ou douloureux survenant pendant la grossesse. De plus, elles confirment ne pas encourager l'usage d'un antiviral topique.

2.5.1.2 Choix du type de traitement

Les facteurs à considérer dans le choix du type de traitement (initial, épisodique, supprimeur) reposent notamment sur l'histoire (épisode initial primaire, non primaire ou récurrence), la présence de lésions et la phase de cicatrisation, la fréquence annuelle ou la sévérité des récurrences, la qualité de vie, les conséquences psychologiques générées par le diagnostic et la volonté de prévenir la transmission [ASPC, 2021].

Les récurrences peuvent être contrôlées par un traitement épisodique ou par un traitement supprimeur. L'ASHM précise que le choix d'un traitement supprimeur, d'un traitement épisodique ou de l'absence de traitement dépend des caractéristiques cliniques, y compris la fréquence et la sévérité des récurrences, ainsi que des complications psychologiques générées par le diagnostic d'herpès génital – p. ex. la volonté de réduire le risque de transmission [ASHM et NZSHS, 2021]. Les CDC mentionnent qu'il est possible de choisir un traitement épisodique pour améliorer ou réduire la durée des épisodes, ou un traitement supprimeur pour en réduire la fréquence [Workowski *et al.*, 2021]. Dans le même ordre d'idées, selon Lorenz, l'objectif premier d'un traitement épisodique est de réduire la durée des éruptions, alors que celui d'un traitement supprimeur est de réduire (de 70 % à 80 %) la fréquence des récurrences ainsi que le risque de transmission (48 %) [Lorenz, 2022]. Puisque les personnes qui présentent des symptômes légers ou des récurrences peu fréquentes bénéficient également d'un traitement antiviral, les options devraient être discutées selon les CDC, qui précisent que plusieurs personnes préfèrent le traitement supprimeur en raison de son efficacité à réduire le risque de transmission du VHS-2 à leurs partenaires [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

Selon le Panel, les facteurs à retenir pour le choix du traitement (épisodique ou supprimeur) chez les PVVIH incluent la fréquence et la sévérité des récurrences, mais également le risque de maladie causant des ulcères génitaux au début d'une thérapie antirétrovirale pour le VIH [PANEL, 2023].

Perspective des parties prenantes

Plusieurs éléments permettent de guider le choix entre la prescription d'un traitement épisodique ou d'un traitement supprimeur pour la gestion des récurrences, y compris, notamment, la fréquence des récurrences, la durée et la sévérité des épisodes, la qualité de vie, les conséquences psychologiques de l'infection, la volonté de prévenir la transmission et les avantages recherchés par la personne. Les professionnels de la santé consultés sont d'avis qu'il est important d'offrir les deux options à la personne atteinte de l'herpès génital en précisant les avantages et les inconvénients de chaque type de traitement et de la soutenir dans son choix lors du counseling. De plus, ils rappellent la pertinence de mentionner aux personnes atteintes que le type de traitement peut être modifié ultérieurement et qu'il est important d'adapter le counseling aux besoins de chaque personne. À titre d'exemples, alors que certaines personnes ne sont pas actives sexuellement, d'autres souhaitent éviter des récurrences d'épisodes très symptomatiques ou ne sont peut-être pas importunées par plusieurs récurrences peu symptomatiques. De plus, certaines personnes pourraient ne pas présenter de récurrences

fréquentes, mais souhaiter réduire le risque de transmission, ce qui serait tout à fait adéquat selon les parties prenantes consultées, puisque l'excrétion virale (même asymptomatique) est plus importante durant les premiers jours qui suivent un épisode initial d'herpès génital. Selon certaines parties prenantes, qui rappellent que les options de traitement sont fréquemment discutées lors des rendez-vous de suivi, il est également possible qu'à la suite d'un épisode initial d'herpès génital certaines personnes ne souhaitent pas attendre la survenue de récurrences avant de prendre un traitement supprimeur.

Selon certains experts consultés, les PVVIH font partie d'un groupe hétérogène. Bien que les guides de pratique destinés à cette population proposent souvent des régimes à doses plus élevées ou à durée plus longue que pour la population générale, cette pratique pourrait être exagérée chez les personnes traitées et dont l'immunité est restaurée – par exemple, décompte de CD4 supérieur à 500 cellules/mm³ et charge virale indétectable – ou chez celles qui ne présentent pas d'immunosuppression. En effet, certains experts soulignent qu'ils prescrivent les mêmes régimes posologiques chez les PVVIH qui sont en traitement antirétroviral qu'à la population générale. Aucune différence majeure dans les réponses au traitement n'a été observée, ni d'infection fulgurante découlant de cette pratique. Toutefois, chez les personnes aux prises avec une immunosuppression sévère – par exemple, décompte de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ –, ces experts rappellent que la présentation clinique de l'herpès génital peut être atypique (sévérité, chronicité) et que des doses plus élevées d'antiviral pour traiter l'herpès génital peuvent être envisagées. Enfin, au début d'une thérapie antirétrovirale, certains experts consultés précisent avoir recours à la gestion épisodique des récurrences.

2.5.1.3 Innocuité des antiviraux

Selon les monographies de produit, les effets indésirables les plus fréquents associés à l'usage de l'acyclovir et du valacyclovir sont les céphalées et les nausées, la diarrhée, les étourdissements, la douleur abdominale et l'asthénie [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Dans de rares cas, des effets indésirables neurologiques ont été signalés [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Les personnes âgées et celles qui ont des antécédents d'atteinte rénale sont les plus susceptibles de présenter ces effets, qui sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement [Apotex Inc., 2021]. La monographie de l'acyclovir précise que, selon les études cliniques effectuées, la sévérité et la fréquence des effets indésirables risquent peu d'entraîner l'arrêt du traitement [Apotex Inc., 2021]. Dans sa monographie de produit, le fabricant du valacyclovir mentionne que les effets indésirables d'un traitement épisodique ou supprimeur au valacyclovir ne sont pas significativement différents de ceux d'un placebo pour le traitement épisodique ou supprimeur, ou de ceux de l'acyclovir pour le traitement supprimeur uniquement [Pharmascience Inc., 2023].

D'après les quelques documents retenus qui abordent l'innocuité des antiviraux, les réactions allergiques, les intolérances ou les effets indésirables sont rares avec l'acyclovir, le valacyclovir ou le famciclovir [Workowski *et al.*, 2021], et le profil d'innocuité du valacyclovir est présumé similaire à celui de l'acyclovir [ACOG, 2020]. Dans une revue parue en 2002, les auteurs ont compilé les données sur l'innocuité de l'acyclovir et du valacyclovir chez plus de 3 000 participants durant une période allant jusqu'à 10 ans [Tyring *et al.*, 2002]. Les auteurs de cette revue concluent que l'usage d'acyclovir (800 mg par jour) et de valacyclovir (doses inférieures ou égales à 1 000 mg par jour) pour la suppression du VHS est bien toléré et que les profils d'innocuité des antiviraux sont similaires à ceux obtenus avec un placebo [Tyring *et al.*, 2002].

Enfin, d'après l'information trouvée dans la monographie du famciclovir, cet antiviral peut entraîner la survenue de céphalées, de fatigue, d'étourdissements, de nausées, de diarrhée, de dyspepsie, de douleurs abdominales et de sécheresse buccale [Teva Canada Limitée, 2020].

2.5.1.3.1 Innocuité pendant la grossesse et l'allaitement

Selon le CNGOF, les données sur les potentiels effets indésirables fœtaux et néonataux de l'acyclovir et du valacyclovir en cours de grossesse sont rassurantes – niveau de preuve LE2¹⁹ selon le CNGOF [CNGOF]. L'acyclovir est le traitement le plus étudié chez les personnes enceintes [Panel, 2023; ACOG, 2020]. Les résultats des études effectuées sur l'usage de l'acyclovir chez l'homme et chez l'animal suggèrent que cet antiviral est sécuritaire durant la grossesse, y compris au premier trimestre, et permet de réduire de façon efficace l'excrétion virale et la persistance des lésions (recommandation AIII²⁰ du Panel) [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020]. Selon l'ACOG, la pharmacocinétique de l'acyclovir et du valacyclovir a été étudiée chez les personnes enceintes, et la présence d'acyclovir a été détectée dans le liquide amniotique, mais sans preuve d'accumulation préférentielle chez le fœtus [ACOG, 2020]. De plus, l'ACOG rapporte qu'il n'y a pas d'augmentation documentée des effets indésirables fœtaux ou néonataux dus à l'usage de l'acyclovir [ACOG, 2020]. Toutefois, selon certains auteurs, une étude cas-témoins a rapporté un risque accru de gastroschisis chez les femmes qui ont fait usage d'un antiviral entre le mois précédant la conception et le troisième mois de grossesse [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Bien que la neutropénie soit reconnue comme une complication transitoire d'un traitement à l'acyclovir dans les cas d'infections néonatales au VHS, l'ACOG souligne que cela n'a pas été rapporté après une thérapie suppressive administrée à la mère et il précise que les concentrations d'acyclovir dans la veine ombilicale sont de 5 à 30 fois inférieures aux concentrations auxquelles la neutropénie se produit [ACOG, 2020].

¹⁹ LE2 : essais à répartition aléatoire peu puissants, études comparatives sans répartition aléatoire bien menées, études de cohortes.

²⁰ AIII : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur l'opinion d'experts.

Selon certains auteurs, le valacyclovir peut également être prescrit pendant la grossesse en raison de sa fréquence d'administration réduite – consensus d'experts selon le CNGOF et recommandation CIII du Panel²¹ – bien que le CNGOF rappelle la quantité de données sur l'innocuité plus importante pour l'acyclovir [Panel, 2023; Senat *et al.*, 2018]. Malgré le nombre limité de données relatives à l'exposition prénatale au valacyclovir et au famciclovir, sur la base des données issues des études animales, les CDC sont d'avis que ces antiviraux présentent un faible risque chez les femmes enceintes [Workowski *et al.*, 2021]. Selon le Panel, l'usage du valacyclovir et du famciclovir durant la grossesse a été décrit et semble sécuritaire et bien toléré au 3^e trimestre [Panel, 2023]. En 2020, l'ACOG précisait toutefois qu'il n'y avait pas de données publiées sur l'usage du famciclovir par les personnes enceintes [ACOG, 2020].

D'après plusieurs auteurs, l'usage de l'acyclovir et du valacyclovir semble sécuritaire pour les femmes qui allaitent [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ACOG, bien que des concentrations supérieures d'acyclovir aient été trouvées dans le lait maternel en comparaison avec le sérum maternel, la quantité d'antiviral dans le lait était équivalente à 2 % de la dose thérapeutique employée chez les nouveau-nés [ACOG, 2020]. Ferreira et collaborateurs soulignent que l'herpès ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement. Toutefois, les femmes qui ont des lésions herpétiques aux seins devraient s'abstenir d'allaiter [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Selon les monographies de produit, il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'usage de l'acyclovir ou du valacyclovir par les personnes enceintes, et on ne dispose que de très peu de données sur l'usage du famciclovir pendant la grossesse [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. Il est mentionné dans ces monographies que l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir ne devraient être employés pendant la grossesse que lorsque l'utilité thérapeutique justifie les risques encourus [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020].

Les données issues d'un registre de femmes enceintes prenant de l'acyclovir n'ont pas révélé de hausse du nombre de malformations congénitales chez les bébés des personnes exposées à l'acyclovir par rapport à la population générale [Apotex Inc., 2021]. Néanmoins, la monographie de l'acyclovir mentionne qu'on ne dispose pas de données suffisantes pour tirer des conclusions définitives et fiables concernant l'innocuité du valacyclovir pendant la grossesse [Pharmascience Inc., 2023].

La présence d'acyclovir a été détectée dans le lait de femmes exposées à l'acyclovir, exposant ainsi les nourrissons à une dose quotidienne d'acyclovir allant jusqu'à 0,3 mg/kg [Apotex Inc., 2021]. À la suite de l'administration orale d'une dose de 500 mg de valacyclovir prise deux fois par jour chez des femmes qui allaitent, le nourrisson serait exposé à une dose orale quotidienne d'environ 0,61 mg/kg [Pharmascience Inc., 2023].

²¹ CIII : recommandation facultative pour l'énoncé, basée sur l'opinion d'experts.

Selon plusieurs ouvrages de référence, bases de données ou associations, l'acyclovir est sécuritaire et compatible avec la grossesse ainsi qu'avec l'allaitement [Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), Mise à jour : 13 avril 2021 (acyclovir, valacyclovir); Association for Promotion of and cultural and scientific Research into Breastfeeding, *Last update* : Nov. 15 2023; Briggs GG *et al.*, 2021; LactMed®, 2006]. De plus, puisque la dose d'acyclovir dans le lait maternel découlant du plus fort dosage maternel d'acyclovir ou de l'usage de valacyclovir ne représente qu'environ 1 % de la dose recommandée d'acyclovir chez l'enfant, aucune précaution particulière n'est requise lorsque ces antiviraux sont employés pendant l'allaitement [LactMed®, 2006]. La majorité de ces références estiment qu'il en est de même pour le valacyclovir, mais précisent que l'expérience humaine avec l'acyclovir est plus importante qu'avec les autres antiviraux similaires. Selon le Centre de référence sur les agents tératogènes, l'usage de l'acyclovir ou du valacyclovir est possible quel que soit le terme de la grossesse, mais en raison du manque de données sur la prise continue de ces antiviraux tout au long de la grossesse, cette pratique doit faire l'objet d'une évaluation au cas par cas [Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), Mise à jour : 13 avril 2021 (acyclovir, valacyclovir)]. Selon le site *e-lactancia.org* et la base de données sur l'allaitement LactMed®, le famciclovir est plutôt classé comme potentiellement sécuritaire et probablement compatible avec la grossesse. Ainsi, en raison d'un risque jugé faible, un suivi est recommandé, et l'usage d'autres options plus sécuritaires pourrait être préférable [Association for Promotion of and cultural and scientific Research into Breastfeeding, *Last update* : Nov. 15 2023].

Enfin, des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été signalés en association avec un traitement par le valacyclovir [Pharmascience Inc., 2023]. De même, des cas de purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique parfois mortels ont été observés chez des personnes présentant une immunosuppression – p. ex. receveurs de greffes de moelle osseuse ou de rein – après l'usage d'acyclovir ou de valacyclovir [Apotex Inc., 2021].

2.5.1.3.2 Précautions

Chez des personnes qui prennent l'acyclovir ou le valacyclovir à la posologie recommandée, une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aigüe a été observée [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. C'est pourquoi les monographies rappellent l'importance du maintien d'une hydratation adéquate lors de l'usage de ces antiviraux [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Puisque l'acyclovir est éliminé par les reins, la dose d'acyclovir et de valacyclovir doit être réduite en présence d'une atteinte rénale ainsi que chez les personnes âgées [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. De plus, la prudence est recommandée chez les personnes qui prennent des agents potentiellement néphrotoxiques [Apotex Inc., 2021]. Les personnes âgées, tout comme les personnes qui présentent une atteinte rénale, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, puisqu'elles sont plus susceptibles d'expérimenter des effets indésirables d'ordre neurologique – p. ex. effets indésirables de nature psychiatrique, agitation, hallucinations, confusion et encéphalopathie

[Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Selon la monographie du famciclovir, l'adaptation de la posologie est également nécessaire en présence d'une insuffisance rénale modérée ou grave [Teva Canada Limitée, 2020].

Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux confirment que les réactions allergiques aux antiviraux sont très rares et que des effets indésirables peuvent survenir, mais de façon occasionnelle seulement, puisque ces traitements sont généralement bien tolérés. Elles confirment également que l'acyclovir et le valacyclovir ne sont pas dans la même catégorie de risque en cas de grossesse, mais elles précisent employer préférentiellement le valacyclovir en pratique, et ce, en raison de sa fréquence d'administration réduite par rapport à l'acyclovir.

2.5.1.4 Résistance aux antiviraux

Quelques mécanismes de résistance ont été décrits pour l'acyclovir. Ils comprennent, par exemple, des altérations qualitatives ou quantitatives de la thymidine-kinase ou de l'ADN-polymérase virale [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Chez les personnes qui possèdent un système immunitaire sain, même lorsque des souches de VHS ayant une sensibilité réduite à l'acyclovir ont été isolées avant, pendant ou après le traitement, la monographie précise que la réaction clinique au traitement est généralement bonne [Apotex Inc., 2021]. Toutefois, chez les personnes qui présentent une immunosuppression, surtout si elle est sévère (p. ex. les receveurs d'une greffe de moelle osseuse), ou chez celles qui reçoivent un traitement supprimeur à long terme, l'usage répété ou prolongé d'acyclovir peut entraîner la sélection de virus résistants associés à des infections qui peuvent se montrer réfractaires [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021]. Comme pour l'acyclovir, il existe des mécanismes de résistance au penciclovir, qui sont similaires et découlent de mutations de la thymidine-kinase ou de l'ADN-polymérase [Teva Canada Limitée, 2020]. Selon la monographie du famciclovir, bien que la plupart des isolats cliniques de VHS résistants à l'acyclovir résistent également au penciclovir, la résistance croisée ne serait pas universelle [Teva Canada Limitée, 2020].

Selon les guides de pratique clinique et lignes directrices, le développement de la résistance aux antiviraux est rare et ne semble pas être problématique chez les personnes immunocompétentes. Toutefois, d'après certains auteurs, des infections résistantes à l'acyclovir surviennent plus fréquemment chez les personnes dont le système immunitaire est compromis [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon les CDC et le Panel, lorsque les lésions persistent ou récidivent chez une personne qui reçoit un traitement antiviral, la résistance à l'acyclovir devrait être suspectée et une culture devrait être réalisée afin de tester la sensibilité phénotypique (recommandation AII²² du Panel) [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Certains auteurs précisent que toutes les souches virales résistantes à l'acyclovir sont

²² Forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais sans répartition aléatoire bien conçus ou des études de cohortes observationnelles avec des résultats cliniques à long terme

également résistantes au valacyclovir et que la plupart d'entre elles sont également résistantes au famciclovir [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, Lorenz recommande de répéter les tests de résistance en cas d'épisodes récurrents d'herpès génital et précise que les virus mutants qui développent une résistance à l'acyclovir sont généralement peu susceptibles de devenir latents [Lorenz, 2022].

Selon Tying et collaborateurs, le suivi de la sensibilité des isolats de VHS a permis de confirmer un taux de résistance à l'acyclovir inférieur à 0,5 % chez les personnes dont le système immunitaire est sain, et d'environ 5 % chez les personnes dont le système immunitaire est compromis [Tying *et al.*, 2002]. D'après les CDC, la prévention de la résistance demeure une préoccupation chez les personnes qui vivent avec le VIH [Workowski *et al.*, 2021]. D'après certains auteurs, malgré l'absence de données concernant les PVVIH, l'expérience acquise dans un autre groupe de personnes dont le système immunitaire est compromis (p. ex. des receveurs de cellules souches hématopoïétiques) démontre que les personnes qui reçoivent un traitement supprimeur sont moins portées à développer une résistance comparativement aux personnes qui reçoivent un traitement épisodique [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Selon le Panel, un échec de traitement causé par une résistance à l'acyclovir devrait être suspecté lorsque la guérison des lésions n'a pas commencé dans un délai 7 à 10 jours suivant l'amorce d'un traitement antiviral pour le VHS [Panel, 2023].

Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information issue des travaux, les parties prenantes consultées confirment que la résistance aux antiviraux est possible, mais qu'elle est rarement rencontrée dans la population générale. De plus, selon l'expérience d'experts qui travaillent dans des centres spécialisés, les rares personnes qui présentent une résistance aux antiviraux sont gravement immunosupprimées – par exemple à la suite d'une greffe de cellules souches. L'échec du traitement pourrait se manifester par une persistance ou une progression des lésions de l'herpès génital malgré l'usage d'un traitement antiviral recommandé, ou la réapparition plus fréquente de récurrences chez des personnes qui prenaient un traitement antiviral supprimeur pour l'herpès génital. Puisque l'administration d'un traitement supprimeur augmente, en théorie, le risque de résistance, la prise de l'antiviral de façon régulière est importante. De l'avis de certains experts, les profils de résistance de l'acyclovir et du valacyclovir étant similaires, il n'y a pas lieu de prescrire de l'acyclovir en cas de résistance au valacyclovir. De plus, ils rappellent qu'en raison des mécanismes de résistance parfois similaires entre le penciclovir et l'acyclovir (notamment les mutations de la thymidine-kinase), les virus qui développent une résistance à l'acyclovir ou au valacyclovir sont fréquemment résistants au famciclovir.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRINCIPES DE TRAITEMENT

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les principes de traitement de l'herpès génital.

Indications de traitement et autres considérations pharmacologiques

- L'administration d'un traitement antiviral permet de prévenir les complications, de réduire le fardeau psychologique et d'améliorer la qualité de vie de la personne atteinte en limitant notamment la durée et la sévérité des symptômes.
- Les antiviraux indiqués pour le traitement de l'herpès génital sont l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir.
- Réactions allergiques ou intolérances / effets indésirables : rares.
- Résistance : très rare chez les personnes immunocompétentes, mais pourrait expliquer, principalement chez les personnes immunosupprimées, la persistance ou la progression des lésions malgré l'usage d'antiviral ou le retour de récurrences fréquentes malgré un traitement supprimeur.
- Les antiviraux sont administrés par voie orale, sauf en cas d'infection sévère ou disséminée.
- L'application d'un antiviral topique ne devrait pas être proposée.

Populations particulières

- Grossesse et allaitement : l'acyclovir et le valacyclovir peuvent être employés (l'acyclovir est le plus étudié), quel que soit le trimestre.
- Les personnes qui vivent avec le VIH constituent une population hétérogène qui inclut des personnes dont la fonction immunitaire peut être saine (contrôlée) ou compromise.
 - Si la fonction immunitaire est contrôlée, il pourrait être adéquat de traiter comme pour la population générale.
 - Si la fonction immunitaire est compromise, des doses plus élevées pourraient être requises.
- Immunosuppression : des doses plus élevées pourraient être requises. Consulter un spécialiste.

Gestion des récurrences de l'herpès génital

- Le choix du type de traitement à offrir repose sur la fréquence annuelle ou la sévérité des récurrences, la qualité de vie, les conséquences psychologiques générées par le diagnostic et la volonté de prévenir la transmission. Le type de traitement peut être modifié en tout temps selon les besoins de la personne.
 - Un traitement épisodique réduit la durée des épisodes et la période d'excrétion virale.
- Un traitement supprimeur réduit de 70 % à 80 % la fréquence des récurrences ainsi que la période d'excrétion virale et le risque de transmission (si l'adhésion est adéquate).

2.5.2 Traitement d'un épisode initial de l'herpès génital

2.5.2.1 Indications de traitement et amorce de la thérapie

La majorité des documents retenus (6) recommandent l'administration d'un traitement antiviral lors d'un épisode initial d'herpès génital.

Dans certains documents, il est recommandé d'amorcer le traitement sans attendre les résultats des analyses de laboratoire permettant de confirmer le diagnostic, et ce, en particulier lors d'un épisode primaire [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Senat *et al.*, 2018]. L'ASHM recommande par ailleurs d'amorcer rapidement un traitement lorsque l'épisode primaire est jugé de modéré à sévère [ASHM et NZSHS, 2021]. Les CDC rappellent toutefois l'importance d'administrer un traitement antiviral à toutes les personnes qui présentent un premier épisode d'herpès génital, même léger ou modéré, puisque des symptômes sévères et prolongés peuvent survenir lors de récurrences subséquentes [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, l'ASPC souligne qu'un traitement antiviral est généralement administré, sauf si les lésions ont formé des croûtes ou qu'elles sont cicatrisées [ASPC, 2021].

Le délai entre l'apparition des symptômes et l'amorce du traitement antiviral est variable selon les documents retenus. Lorenz préconise l'amorce du traitement dans un délai de 48 à 72 heures suivant l'apparition de symptômes, alors que l'ASPC et Ferreira et collaborateurs recommandent plutôt l'amorce de la thérapie dans un délai de trois à sept jours suivant l'apparition des symptômes afin d'en optimiser les bienfaits [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013] :

- au cours des sept jours suivant l'apparition des symptômes pour l'acyclovir (recommandation A-I²³ selon l'ASPC);
- au cours des cinq jours suivant l'apparition des symptômes pour le famciclovir (recommandation A-I²³ selon l'ASPC);

²³ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

- au cours des trois jours suivant l'apparition des symptômes pour le valacyclovir (recommandation A-I²³ selon l'ASPC).

2.5.2.1.1 Grossesse et allaitement

Selon la majorité des documents retenus, un traitement antiviral devrait être administré lorsqu'un premier épisode d'herpès génital survient pendant la grossesse (recommandation de grade C²⁴ selon le CNGOF), et ce, afin de diminuer la durée et la sévérité des symptômes ainsi que la durée de l'excrétion virale [ASPC, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Le CNGOF précise également que le traitement peut être administré sans nécessairement attendre les résultats des analyses de laboratoires, et ce, en fonction de l'état clinique et du temps estimé pour l'obtention des résultats (consensus professionnel selon le CNGOF) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Chez les personnes enceintes qui présentent un premier épisode (primaire ou non primaire) d'herpès génital pendant la grossesse, certains documents, dont ceux du CNGOF et de l'ACOG, recommandent également l'administration prophylactique d'un traitement supprimeur, à partir de la 36^e semaine de grossesse et jusqu'à l'accouchement, afin de réduire le risque de césarienne en raison des lésions herpétiques (recommandation de grade B²⁵ selon le CNGOF) [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. De plus, selon l'ACOG, en cas d'épisodes primaires survenant au troisième trimestre, la poursuite de la thérapie antivirale pourrait être envisagée jusqu'à l'accouchement – recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante – Niveau B) [ACOG, 2020]. Pour de l'information sur les traitements supprimeurs recommandés pendant la grossesse, voir la [section 2.5.4](#) du présent rapport.

Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information tirée des documents retenus, la majorité des parties prenantes consultées se basent sur l'approche syndromique pour prescrire un traitement antiviral lorsqu'une infection herpétique génitale est suspectée, surtout en présence de lésions vésiculaires douloureuses et de symptômes systémiques de type viral. Cette approche est particulièrement employée en clinique de santé sexuelle sans rendez-vous, et le traitement antiviral est proposé d'emblée lorsque la suspicion clinique est suffisamment élevée. De façon générale, les professionnels de la santé consultés ne limitent pas la prescription d'un antiviral selon le temps écoulé depuis le début des symptômes, notamment en raison des délais associés à la consultation. Ainsi, même si les délais d'administration recommandés par l'ASPC sont dépassés, en présence de nouvelles lésions ou si les lésions sont encore humides (ne sont pas croûtées), ils sont d'avis qu'un traitement, même amorcé tardivement, entraîne des avantages pour la personne.

²⁴ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

²⁵ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

Pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, certaines parties prenantes consultées prescrivent un traitement antiviral comme pour la population générale. Toutefois, lorsqu'une récurrence survient pendant la grossesse, un traitement supprimeur est alors suggéré par la majorité des professionnels de la santé. Certains experts mentionnent également qu'il est possible d'amorcer un traitement supprimeur dès le premier épisode d'herpès génital, selon le jugement clinique.

2.5.2.2 Choix de l'antiviral

Selon le CNGOF, un traitement antiviral par l'acyclovir peut réduire la durée des symptômes et des lésions lors d'un premier épisode d'herpès génital, et ce, particulièrement dans le cas d'une infection primaire (niveau de preuve LE3²⁶ selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018]. Ces auteurs rapportent que l'usage du valacyclovir a semble-t-il une efficacité similaire avec une fréquence d'administration réduite (niveau de preuve LE2 selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018]. Ainsi, l'adhésion au traitement pourrait être plus facile avec le valacyclovir en raison de sa plus grande biodisponibilité et de sa fréquence posologique réduite par rapport à l'acyclovir. Selon certains auteurs, l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir semblent aussi efficaces pour le traitement épisodique de l'herpès génital, bien que la preuve comparative soit limitée selon l'ASHM [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Le choix du traitement repose donc en partie sur la préférence de la personne en ce qui a trait au coût et à la fréquence d'administration des médicaments [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021].

Les résultats d'études cliniques démontrent que l'administration orale d'acyclovir réduit la durée d'un épisode initial, accélère la guérison des lésions, et, chez certaines personnes, diminue la durée de la douleur et la formation de nouvelles lésions [Apotex Inc., 2021]. L'administration de valacyclovir permet de réduire le délai jusqu'à la guérison des lésions, et assure la disparition de la douleur et l'arrêt de l'excrétion virale de façon similaire à l'acyclovir [Pharmascience Inc., 2023]. L'administration de famciclovir a démontré une efficacité comparable à celle de l'acyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital, bien que l'équivalence statistique ne soit pas démontrée [Teva Canada Limitée, 2020].

Grossesse et allaitement

Selon le CNGOF, aucune étude n'a rapporté l'efficacité d'un traitement antiviral sur les symptômes locaux d'un épisode initial d'herpès génital chez les personnes enceintes [Senat *et al.*, 2018]. Dans les documents retenus, seuls l'acyclovir et le valacyclovir sont recommandés pendant la grossesse et l'allaitement, et aucune recommandation n'a été repérée concernant le famciclovir. L'OMS, qui recommande de n'employer l'acyclovir que lorsque les avantages surpassent les risques, précise que, pendant la grossesse, les doses d'acyclovir sont les mêmes que pour la population générale [WHO, 2021]. Selon Ferreira et collaborateurs, les posologies d'acyclovir recommandées sont les mêmes pendant la grossesse et pendant l'allaitement [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

²⁶ Études cas-témoins.

Personnes qui vivent avec le VIH

Seulement deux des documents retenus contiennent des recommandations pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH. Selon les CDC, la thérapie recommandée est la même que pour les personnes qui ne vivent pas avec le virus, alors que le Panel recommande plutôt l'usage du même régime posologique que pour le traitement épisodique des récurrences, à quelques jours près (7 à 10 jours plutôt que 5 à 10 jours) [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021].

Aucun régime posologique d'antiviral n'est indiqué dans les monographies canadiennes pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. De façon similaire, on ne trouve pas d'indication dans les monographies américaines d'acyclovir, de valacyclovir ou de famciclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez cette population [DailyMed, 2024a; 2024b; 2023]. La monographie américaine du valacyclovir précise par ailleurs que l'efficacité et l'innocuité du valacyclovir n'ont pas été établies chez les personnes immunosupprimées, sauf pour la suppression de l'herpès génital chez les PVVIH dont le nombre de cellules CD4 est supérieur ou égal à 100 cellules/mm³, alors que la monographie du famciclovir mentionne une limite d'usage de cet antiviral pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital [DailyMed, 2024b; 2023]. Enfin, dans les monographies européennes, seul l'usage de valacyclovir est indiqué pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les personnes immunosupprimées en raison du VIH [EMA, 2011; 2010].

Perspective des parties prenantes

La majorité des parties prenantes consultées emploient le valacyclovir pour le traitement d'un épisode d'herpès génital dans la population générale, et ce, en raison de sa fréquence d'administration réduite par rapport à l'acyclovir. Ainsi, l'acyclovir et le famciclovir ne sont que peu fréquemment employés.

Pendant la grossesse, selon certains experts, le traitement d'un épisode initial d'herpès génital est le même que pour la population générale, et le valacyclovir est l'antiviral le plus fréquemment prescrit.

Chez les PVVIH, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux ne prescrivent pas d'acyclovir, principalement en raison de la fréquence d'administration élevée de cet antiviral, et elles emploient rarement le famciclovir. Ainsi, la majorité des professionnels de la santé consultés privilégient l'usage du valacyclovir et prescrivent les mêmes doses chez les PVVIH qui suivent un traitement antirétroviral que chez la population générale. Certains experts précisent ne pas avoir observé de différences majeures dans les réponses au traitement ni d'infection fulgurante chez les PVVIH avec un traitement au valacyclovir correspondant au régime posologique indiqué dans la population générale.

2.5.2.3 Régimes posologiques

Les principaux régimes posologiques relevés dans la littérature pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital, de même que l'appréciation de leur efficacité, sont décrits ci-dessous, et ce, pour la population générale, pendant la grossesse et chez les personnes qui vivent avec le VIH.

2.5.2.3.1 Population générale

Valacyclovir – 1 000 mg BID pendant 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg BID x 10 jours

Un ECRA a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires pour ce régime posologique, dans lequel l'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg 2 fois par jour est comparé à de l'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour, et ce, pendant 10 jours pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital [Fife 1997]. Toutefois, l'efficacité de ce régime posologique étant reconnue par la communauté médicale, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pas été effectuée lors des présents travaux.

Niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité : non évalué.

Trois documents recommandent l'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg PO 2 fois par jour (BID) pour une dose totale de 2 000 mg par jour pendant 7 à 10 jours (force de la recommandation [A-I] ²⁷ selon l'ASPC) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Ce traitement, indiqué par Santé Canada, est celui qu'on trouve dans la monographie du produit; il est administré pendant 10 jours. Particulièrement efficace lorsqu'il est administré au cours des 48 heures suivant l'apparition des symptômes et signes, ce régime posologique n'est toutefois soutenu par aucune donnée lorsqu'il est administré plus de 72 heures suivant l'apparition des symptômes et signes de l'herpès génital [Pharmascience Inc., 2023]. Dans la population générale, ce régime posologique est également indiqué dans la monographie américaine, mais pas dans la monographie européenne [DailyMed, 2023; EMA, 2010]. Selon les consultations menées, le valacyclovir, à raison de 1 000 mg 2 fois par jour pendant 10 jours, est effectivement l'antiviral le plus prescrit pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital, et ce, principalement en raison de sa fréquence d'administration réduite comparativement à l'acyclovir.

²⁷ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

Valacyclovir – 500 mg BID pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID x 5-10 jours

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique d'études primaires concernant ce régime posologique

Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : insuffisant □□□□

Deux documents recommandent l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg PO BID pour une dose totale de 1 000 mg par jour pendant 5 à 10 jours [ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021]. Il s'agit du traitement de première intention recommandé par l'ASHM, alors que l'OMS le considère comme une option de remplacement efficace de l'acyclovir. Bien que ce régime posologique ne soit pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine de valacyclovir, il s'agit du traitement indiqué dans la monographie européenne pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les personnes immunocompétentes (pendant cinq à dix jours) [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Selon les consultations menées, ce régime n'est pas prescrit en pratique, et ce, notamment en raison du niveau de preuve scientifique jugé insuffisant pour en faire usage. Certaines parties prenantes consultées ont toutefois souligné qu'un tel régime posologique pourrait être envisagé chez des personnes dont le poids est inférieur à 40 kg.

Acyclovir – 200 mg cinq fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 5-10 jours

Plusieurs publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires, mais l'efficacité de ce régime posologique étant reconnue par la communauté médicale, l'appréciation de la preuve scientifique n'a pas été effectuée lors des présents travaux. Pour plus d'information, voir la liste des documents exclus et la raison de leur exclusion à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024]. En se basant sur quatre ECRA comparant l'administration d'acyclovir (à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5, 7 ou 10 jours) à l'administration d'un placebo, les auteurs d'une revue systématique, publiée en 2016 et citée par l'ASPC et le BMJ, concluent que l'acyclovir réduit la durée des symptômes de l'herpès génital (données de faible qualité) [Heslop *et al.*, 2016].

Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : non évalué

Quatre documents recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 5 fois par jour pour une dose totale de 1 000 mg par jour pendant 5 à 10 jours [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation [A-I]²⁸ selon l'ASPC, et d'un traitement de première intention selon l'OMS. Toutefois, d'après les CDC, même s'il est efficace, ce régime posologique n'est pas recommandé en raison de sa fréquence d'administration élevée [Workowski *et al.*, 2021]. Ce traitement est indiqué par Santé Canada et selon la monographie de produit : l'administration de 200 mg est faite aux 4 heures, soit 5 fois par jour pendant 10 jours, et le traitement doit être instauré le plus tôt possible suivant l'apparition des symptômes et signes [Apotex Inc., 2021]. Il s'agit également d'un traitement indiqué dans la monographie américaine [DailyMed, 2024a]. Les parties prenantes consultées lors de travaux de l'INESSS mentionnent ne pas faire usage d'acyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital, et ce, principalement en raison de la fréquence d'administration de cet antiviral, qui ne favorise pas l'adhésion. Toutefois, ils estiment adéquat d'envisager l'usage de ce régime posologique lorsqu'il est nécessaire de recourir à une option de remplacement du valacyclovir.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 5-10 jours

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique. De même, aucun ECRA n'a été repéré à partir des références des guides de pratique clinique et lignes directrices retenus. Dans leur revue systématique, Heslop et collaborateurs précisent n'avoir trouvé aucune étude indiquant ce régime posologique, bien que certains guides en recommandent l'usage [Heslop *et al.*, 2016].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

Quatre documents recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 3 fois par jour (TID) pour une dose totale de 1 200 mg par jour pendant 5 à 10 jours [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Alors que l'OMS considère l'acyclovir comme première intention de traitement, l'ASHM le considère plutôt comme une option de remplacement du valacyclovir [ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021]. Ce régime posologique n'est pas indiqué dans la monographie canadienne [Apotex Inc., 2021] et ne se trouve pas dans la monographie américaine [DailyMed, 2024a]. Les parties prenantes consultées lors de travaux de l'INESSS mentionnent ne pas faire usage d'acyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital, et ce, principalement en raison de la fréquence d'administration de cet antiviral qui ne favorise pas l'adhésion. Certains professionnels de la santé consultés rappellent que l'absorption de l'acyclovir est optimale lorsqu'une petite dose est prise plusieurs fois et ils mentionnent que l'exposition pourrait être moins bonne avec une dose plus élevée prise

²⁸ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

moins fréquemment. Les parties prenantes consultées sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est insuffisant pour recommander l'usage de ce régime posologique pour le traitement d'un épisode initial de l'herpès génital.

Famciclovir – 250 mg 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 250 mg TID x 5-10 jours

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique. Les recommandations de l'ASPC et de l'EMA reposent en partie sur les résultats d'une publication non repérée par la présente revue systématique, dans laquelle on trouve un résumé des résultats de trois ECRA non publiés [Loveless *et al.*, 1997]. Les auteurs de cette publication concluent que le temps jusqu'à la cessation de l'excrétion virale, la guérison complète des lésions et la fin de tous les symptômes est similaires entre tous les régimes de famciclovir étudiés (250 mg, 500 mg ou 750 mg 3 fois par jour pendant 5 jours ou 125 mg, 250 mg ou 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours) et l'acyclovir (200 mg 5 fois par jour pendant 5 ou 10 jours) [Loveless *et al.*, 1997]. Dans leur revue systématique, Heslop et collaborateurs mentionnent ne pas avoir employé les données de Loveless, mais ils citent l'ECRA de Niimura et collaborateurs dans lequel les auteurs ont étudié l'effet de différentes doses de famciclovir (125 mg, 250 mg ou 500 mg 3 fois par jour pendant 5 jours) sur l'amélioration globale et le ratio des lésions résiduelles chez des participants qui présentaient un épisode initial d'herpès génital [Heslop *et al.*, 2016; M *et al.*, 1996]. Les auteurs de la revue systématique mentionnent qu'aucune différence n'a été trouvée entre les doses de famciclovir pour la durée des symptômes et les lésions visibles à cinq jours [Heslop *et al.*, 2016]. La publication de Niimura a été repérée par la revue systématique de l'INESSS, mais n'a pas été retenue en raison de la langue.

Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : insuffisant □□□□

Quatre documents recommandent l'administration de famciclovir à raison de 250 mg PO TID pour une dose totale de 750 mg par jour pendant 5 à 10 jours [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation [A-I]²⁹ selon l'ASPC alors que ce traitement est considéré comme une option efficace de remplacement de l'acyclovir par l'OMS. Cet antiviral n'est pas indiqué par Santé Canada pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital. En effet, selon la monographie de produit, le famciclovir n'est indiqué que pour le traitement ou la suppression des récides de l'herpès génital chez des adultes immunocompétents [Teva Canada Limitée, 2020]. De façon similaire, la monographie américaine précise que l'efficacité et l'innocuité du famciclovir n'ont pas été établies pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital [DailyMed, 2024b]. Toutefois, l'administration de famciclovir à raison de 250 mg TID pendant cinq jours est indiquée dans la monographie européenne pour le traitement d'un

²⁹ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

épisode initial d'herpès génital dans la population générale [EMA, 2011]. Bien que le famciclovir soit peu prescrit par les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux, ils estiment cliniquement acceptable d'envisager ce régime posologique en cas de besoin de recourir à une option de remplacement du valacyclovir.

2.5.2.3.2 Grossesse et allaitement

Cinq documents contiennent des recommandations sur les traitements pharmacologiques à administrer en cas d'épisode initial d'herpès génital survenant pendant la grossesse. Toutefois, puisque les régimes posologiques publiés par l'ACOG reposent sur des recommandations obsolètes des CDC, ces régimes n'ont pas été retenus dans les présents travaux.

Pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital survenant pendant la grossesse, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature sont les suivants :

Valacyclovir – 1 000 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg BID x 5-10 jours en cas de grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

Un seul document recommande l'administration de valacyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, et ce, à raison de 1 000 mg PO BID pour une dose totale de 2 000 mg par jour pendant 5 à 10 jours (Grade C³⁰) [Senat *et al.*, 2018]. Selon certains auteurs, ce régime posologique est recommandé uniquement pour les personnes qui allaitent [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, il s'agit du traitement le plus souvent employé par les parties prenantes consultées lors de travaux pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse.

Acyclovir – 200 mg 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 5-10 jours en cas de grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

³⁰ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

Quatre documents recommandent l'administration d'acyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse, et ce, à raison de 200 mg PO 5 fois par jour (1 000 mg par jour) pendant 5 à 10 jours [ASPC, 2021; WHO, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Il s'agit d'une recommandation A-I³¹ selon l'ASPC, mais de grade C³² selon le CNGOF [ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018]. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés, et ce, en raison de sa fréquence d'administration élevée, ils jugent toutefois cliniquement acceptable d'envisager ce régime posologique en cas de besoin de recourir à une option de remplacement du valacyclovir.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 7-10 jours en cas de grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

Deux documents recommandent également l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO TID, pour une dose totale de 1 200 mg par jour pendant 7 à 10 jours [WHO, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est insuffisant pour recommander l'usage de l'acyclovir à raison de 400 mg TID pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital pendant la grossesse.

2.5.2.3.3 Personnes qui vivent avec le VIH

Chez les personnes qui vivent avec le VIH, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature concernant le traitement d'un épisode initial d'herpès génital sont les suivants :

Valacyclovir – 1 000 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg BID x 7-10 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique chez les PVVIH.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

³¹ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

³² Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

Deux documents recommandent l'administration de valacyclovir pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH, et ce, à raison de 1 000 mg PO BID (2 000 mg par jour) pendant 7 à 10 jours [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI³³ selon le Panel. Bien qu'on ne trouve aucune indication pour ce régime posologique dans les monographies canadienne ou américaine, dans la monographie européenne, ce régime posologique est indiqué pour les adultes dont le système immunitaire est compromis en raison du VIH, et ce, pendant 5 à 10 jours [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Il s'agit du traitement prescrit par la majorité des professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux, qui prescrivent les mêmes doses aux PVVIH qui reçoivent un traitement antirétroviral qu'à la population générale.

Acyclovir – 200 mg 5 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 7-10 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique chez les PVVIH.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

L'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 5 fois par jour (1 000 mg par jour) pendant 7 à 10 jours n'est recommandée que par les CDC pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH [Workowski *et al.*, 2021]. Ce régime posologique n'est toutefois pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés en raison de sa fréquence d'administration élevée, ils considèrent comme cliniquement acceptable d'envisager ce régime posologique en cas de besoin de recourir à une option de remplacement du valacyclovir.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 7-10 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique chez les PVVIH.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

³³ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

Les deux documents retenus recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO TID (dose totale de 1 200 mg par jour) pendant 7 à 10 jours pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI³⁴ selon le Panel, bien que ce régime posologique ne soit pas indiqué (chez les PVVIH) dans les monographies canadienne ou américaine [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux considèrent que le niveau de preuve scientifique est insuffisant pour recommander l'usage de ce régime posologique chez les PVVIH.

Famciclovir – 250 mg 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 250 mg TID x 7-10 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires pour ce régime posologique chez les PVVIH.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

L'administration de famciclovir à raison de 250 mg PO 3 fois par jour (750 mg par jour) pendant 7 à 10 jours est recommandée par les CDC pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, dans les monographies canadienne, américaine ou européenne du famciclovir, ce régime posologique n'est pas indiqué chez cette population [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. En accord avec les CDC, les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux estiment que le traitement d'un épisode initial d'herpès génital devrait être le même chez les PVVIH en thérapie antirétrovirale que chez la population générale. Ainsi, ils sont d'avis que ce régime posologique de famciclovir peut être envisagé en cas de besoin de recourir à une option de remplacement du valacyclovir.

Famciclovir – 500 mg 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 500 mg BID x 7-10 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires pour ce régime posologique chez les PVVIH.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □□□□

Toujours pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital chez les PVVIH, le Panel recommande plutôt l'administration du famciclovir à raison de 500 mg PO BID (1 000 mg par jour) pendant 7 à 10 jours [Panel, 2023]. Ce régime posologique ne se trouve toutefois dans aucune monographie, qu'elle soit canadienne, américaine ou européenne

³⁴ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

[DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Les avis des parties prenantes consultées sont partagés à propos de ce régime posologique, qui correspond à la dose recommandée pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH. Alors que certaines sont d'avis que peu de données permettent d'appuyer l'usage de ce régime posologique, plusieurs soulignent qu'il pourrait être considéré comme une autre option posologique, notamment en raison de son administration réduite (BID au lieu de TID) ou parce qu'il est également recommandé dans d'autres lignes directrices américaines sur les infections opportunistes chez les PVVIH.

2.5.2.4 Durée du traitement d'un épisode initial

Certains auteurs mentionnent que la durée du traitement varie de 5 à 10 jours selon le médicament, le stade clinique au moment de la présentation et le statut immunitaire de la personne [Lorenz, 2022; ASPC, 2021]. Par exemple, l'ASHM précise qu'un traitement de 10 jours peut être requis lorsque la résolution des symptômes est lente. D'autres auteurs soulignent également que la thérapie peut être poursuivie au-delà de 10 jours afin de permettre la guérison complète des lésions [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Pendant la grossesse, la durée du traitement trouvée dans les documents retenus est généralement la même que pour la population générale. Toutefois, chez les personnes enceintes qui présentent une infection sévère, l'ACOG précise que le traitement oral peut être poursuivi au-delà de 10 jours si les lésions ne sont pas complètement guéries, recommandation qui s'appuie sur les lignes directrices des CDC datant de 2015 [ACOG, 2020; Workowski et Bolan, 2015].

Pour le traitement d'un épisode initial chez les PVVIH, les CDC et le Panel recommandent généralement un traitement d'une durée de 7 à 10 jours, lequel peut être poursuivi au-delà de 10 jours, si requis, pour permettre la guérison complète des lésions [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021].

Perspective des parties prenantes

La majorité des parties prenantes consultées traitent un épisode initial d'herpès génital pendant 7 à 10 jours. Elles adaptent la durée du traitement à la condition de la personne – p. ex. selon le temps écoulé depuis l'apparition des lésions, le nombre ou la sévérité des lésions, la rapidité de guérison ou la présence d'immunosuppression. Certains professionnels de la santé prescrivent l'antiviral pour une durée de 10 jours et mentionnent à la personne qu'il est possible d'en cesser l'usage dès que les lésions sont guéries, les comprimés restants pouvant servir pour le traitement d'une éventuelle récurrence. Toutefois, un traitement de plus de 10 jours n'a jamais été prescrit par les professionnels de la santé consultés, qui sont d'avis que des lésions persistant au-delà de cette période devraient susciter des questionnements. Enfin, ils rappellent qu'il est inutile de poursuivre le traitement en présence de lésions croûtées.

Bien que la durée des traitements recommandés dans le cadre des présents travaux s'appuie principalement sur les données provenant des études primaires et sur les recommandations des guides de pratique clinique, certaines parties prenantes consultées émettent quelques réserves quant à cette perspective méthodologique. En effet, ils rappellent que, pour l'herpès génital, plusieurs variables, telles que le type d'analyse de laboratoire employée, le caractère subjectif des symptômes rapportés par les participants ou la subjectivité de l'appréciation clinique de l'évolution des lésions ont pu influencer sur les résultats de ces études. À cela s'ajoutent la variabilité interindividuelle, l'immunité spécifique contre le VHS et, possiblement, la pathogénicité des souches virales. Enfin, certains experts rappellent également que les différents régimes posologiques n'ont pas nécessairement été comparés pour des durées similaires. Ainsi, selon le jugement clinique, les durées de traitement pourraient varier légèrement par rapport aux recommandations formulées dans le cadre des travaux.

2.5.2.5 Coût des antiviraux lors d'un épisode initial

Pour les besoins du présent projet, les coûts associés aux différents régimes posologiques d'antiviraux pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital ont été calculés à partir de la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec, version du 4 juillet 2024 [RAMQ, 2024] et ils sont présentés au [tableau 3](#). Bien que les coûts puissent influencer sur le choix d'un traitement, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux rappellent l'importance de faciliter la prise de l'antiviral, en prescrivant notamment un régime posologique comportant le moins de comprimés possible ou pour lequel la fréquence d'administration est faible. C'est par ailleurs en raison de son coût moindre et de sa fréquence d'administration réduite que le valacyclovir est l'antiviral le plus fréquemment prescrit par les professionnels de la santé pour traiter un épisode initial, et ce, tant dans la population générale que pendant la grossesse ou chez les PVVIH.

Tableau 3 Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital

Antiviral	Régime posologique	Coût unitaire de l'antiviral (\$)	Coût selon la durée du traitement (\$)		
			5 jours	7 jours	10 jours
Acyclovir	200 mg 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours	0,3511 (200 mg)	8,78	12,29	17,56
	400 mg 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours	0,8890 (400 mg)	13,34	18,67	26,67
Famciclovir	250 mg 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours	0,7541 (250 mg)	11,31	15,84	22,62
	500 mg 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours	1,3436 (500 mg)	s.o.	18,81	26,87
Valacyclovir	500 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours	0,6198 (500 mg)	6,20	8,68	12,40
	1 000 mg 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours	0,6198 (500 mg)	s.o.	17,35	24,79

RECOMMANDATIONS CLINIQUES –TRAITEMENT D’UN ÉPISODE INITIAL D’HERPÈS GÉNITAL

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l’analyse de l’ensemble de l’information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Indications de traitement et repères cliniques

- En cas de suspicion relative à un épisode initial d’herpès génital, envisager un traitement antiviral suivant une approche empirique en attendant les résultats du test de détection virale, car les avantages dépendent d’une administration rapide de la thérapie.
- Amorcer la thérapie antivirale le plus rapidement possible après l’apparition des symptômes et signes.
- L’administration d’un traitement antiviral est inutile si les lésions ont formé des croûtes ou si elles sont cicatrisées.
- Lorsqu’un premier épisode d’herpès génital survient pendant la grossesse, administrer un traitement antiviral.
 - Voir également les sections sur le traitement supprimeur et la consultation en médecine spécialisée.

Traitement antiviral

- Dans la population générale, pendant la grossesse et chez les PVVIH, *prescrire* du valacyclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 10 jours¹ pour le traitement d’un épisode initial d’herpès génital.
- Dans la population générale, l’usage du valacyclovir à raison de 500 mg BID pendant 5 à 10 jours *n’est pas recommandé* pour le traitement d’un épisode initial d’herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).

Autres options

- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir, lors d’un épisode initial d’herpès génital dans la population générale, pendant la grossesse ou chez les PVVIH, *envisager* l’acyclovir à raison de 200 mg 5 x jour pendant 5 à 10 jours.

- Dans la population générale, pendant la grossesse ou chez les PVVIH, l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 à 10 jours *n'est pas recommandé* pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir lors d'un épisode initial d'herpès génital dans la population générale ou chez les PVVIH, *envisager* du famciclovir² à raison de 250 mg TID pendant 5 à 10 jours.

NOTE : La durée des traitements est basée sur les résultats des études primaires ou sur les recommandations des guides de pratique clinique, appuyés par les parties prenantes consultées.

1. Le traitement peut être cessé plus tôt si les lésions sont guéries.
2. L'usage du famciclovir n'est pas indiqué par Santé Canada pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital.

2.5.3 Traitement épisodique des récurrences

2.5.3.1 Indications de traitement et amorce de la thérapie

Six documents contiennent des recommandations sur le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.

Selon les CDC, le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital est plus efficace lorsqu'il est amorcé dans un délai d'un jour (voire dans les 12 heures selon Ferreira et collaborateurs) suivant l'apparition des symptômes ou pendant le prodrome qui précède les épisodes [Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. L'ASPC précise pour sa part que le valacyclovir et le famciclovir doivent être pris respectivement dans les 12 heures ou dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes [ASPC, 2021]. Lorenz préconise pour sa part l'amorce du traitement au cours des 48 à 72 heures suivant l'apparition de symptômes [Lorenz, 2022]. Afin de permettre l'amorce rapide du traitement, les CDC recommandent de fournir à la personne une réserve suffisante de médicament antiviral ou une ordonnance adéquate ainsi que des instructions claires relatives à la prise du traitement dès l'apparition de symptômes [Workowski *et al.*, 2021]. Lorenz, qui rappelle que la posologie et la durée du traitement varient en fonction de l'antiviral employé ainsi que du statut immunitaire de la personne atteinte, recommande de prolonger la durée de la thérapie jusqu'à la résolution complète des lésions, et ce, particulièrement chez les personnes qui présentent une immunosuppression [Lorenz, 2022].

Il est indiqué dans la monographie de l'acyclovir que les personnes souffrant d'herpès génital récurrent peuvent profiter des bienfaits cliniques de cet antiviral lorsqu'il est administré dès les premiers signes d'un épisode imminent [Apotex Inc., 2021]. Selon la monographie du famciclovir, le risque d'excrétion virale est plus faible lorsque le traitement avec le famciclovir est amorcé pendant la période prodromique [Teva Canada Limitée, 2020].

2.5.3.1.1 Grossesse et allaitement

Chez les personnes qui présentent une infection récurrente au VHS pendant la grossesse, plusieurs documents mentionnent qu'un traitement antiviral devrait être administré par voie orale afin de réduire la durée et la sévérité des symptômes ainsi que pour diminuer la période de l'excrétion virale [ASPC, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018]. Le CNGOF, qui précise qu'un traitement antiviral permet de réduire la durée de l'excrétion virale et la durée des symptômes de un à deux jours, considère toutefois que les avantages sont modestes [Senat *et al.*, 2018]. Ferreira et collaborateurs recommandent également de traiter la personne enceinte, et ce, dès l'apparition de récurrences (opinion d'experts), mais ils précisent que les recommandations relatives au traitement épisodique de l'herpès génital sont moins claires [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ACOG et la majorité des documents retenus, les personnes enceintes qui présentent une histoire clinique d'herpès génital devraient également se voir offrir une thérapie suppressive à partir de la 36^e semaine de gestation (recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante – Niveau B) [ACOG, 2020]. Voir la [section 2.5.4](#) du présent rapport pour plus de détails sur la thérapie suppressive en cas de grossesse.

2.5.3.1.2 Personnes qui vivent avec le VIH

Selon les CDC, un traitement épisodique est efficace pour réduire les manifestations cliniques de l'infection par le VHS chez les personnes qui vivent avec le VIH [Workowski *et al.*, 2021].

Perspective des parties prenantes

Pour la gestion des récurrences, les professionnels de la santé consultés sont en accord avec les guides de pratique clinique et lignes directrices. Ils conseillent aux personnes d'amorcer le traitement antiviral dès l'apparition d'un inconfort persistant au niveau génital, puisque l'intervalle de temps depuis l'apparition des symptômes est souvent difficile à estimer. Ils suggèrent donc aux personnes d'amorcer la thérapie dans un court délai suivant l'apparition des symptômes ou dès qu'il existe un indice raisonnable qu'un épisode d'herpès génital est imminent. Les parties prenantes consultées sont d'avis que les personnes atteintes d'herpès génital s'habituent rapidement à reconnaître leurs symptômes (y compris ceux du prodrome) et à amorcer rapidement le traitement dès leur apparition. Elles confirment également que l'efficacité des antiviraux est maximale lorsque la prise du médicament est amorcée pendant la période prodromique et elles s'assurent ainsi que les personnes atteintes de l'herpès génital auront constamment des comprimés d'antiviraux à disposition pour le traitement épisodique des récurrences.

Selon certains experts, lorsqu'une récurrence de l'herpès génital survient pendant la grossesse, il est possible de conseiller immédiatement un traitement supprimeur afin de limiter le risque d'expérimenter d'autres récurrences pendant la grossesse. Certains soulignent également qu'un traitement supprimeur est fréquemment suggéré avant la 36^e semaine pour les personnes dont la grossesse est à risque en raison d'une possibilité d'accouchement prématuré.

2.5.3.2 Choix de l'antiviral

En présence d'épisodes récurrents d'herpès génital, le traitement épisodique au valacyclovir s'est avéré efficace pour accélérer la guérison des lésions, réduire la durée d'un épisode, diminuer la période de douleur due aux lésions et écourter la période d'excrétion virale [Pharmascience Inc., 2023]. Selon la monographie du famciclovir, pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital, les résultats des études démontrent une réduction du délai de cicatrisation et du délai de résolution de tous les symptômes, ainsi qu'une réduction de la période d'excrétion virale comparativement à un placebo [Teva Canada Limitée, 2020].

2.5.3.2.1 Grossesse et allaitement

Selon le CNGOF, aucune étude n'a rapporté, concernant les personnes enceintes, l'efficacité d'un traitement antiviral sur les symptômes locaux causés par les récurrences de l'herpès génital [Senat *et al.*, 2018]. Toutefois, les auteurs sont d'avis que l'acyclovir et le valacyclovir peuvent être proposés pour réduire la durée et l'intensité des symptômes pendant le prodrome ou l'épisode récurrent, et ce, au cours des 24 heures après l'éruption et chez les personnes qui se sentent incommodées par ces symptômes (recommandation de grade C³⁵) [Senat *et al.*, 2018].

2.5.3.2.2 Personnes qui vivent avec le VIH

Bien que l'usage du famciclovir soit indiqué par Santé Canada pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, on ne trouve aucune indication correspondante dans les monographies canadiennes de l'acyclovir ou du valacyclovir chez cette population [Pharmascience Inc., 2023; Apotex Inc., 2021; Teva Canada Limitée, 2020]. De façon similaire, l'usage du famciclovir est également indiqué dans la monographie américaine, qui rappelle toutefois que l'efficacité et l'innocuité du famciclovir n'ont pas été établies chez les personnes dont le système immunitaire est compromis – sauf pour le traitement des épisodes récurrents de l'herpès génital chez les personnes infectées par le VIH [DailyMed, 2024b]. Concernant les PVVIH, on ne trouve aucune indication correspondante pour le valacyclovir ou pour l'acyclovir dans les monographies américaines [DailyMed, 2024a; 2023]. La monographie américaine du valacyclovir précise par ailleurs que l'efficacité et l'innocuité de cet antiviral n'ont pas été établies chez les personnes immunosupprimées, sauf pour la suppression de l'herpès génital chez les PVVIH dont le nombre de cellules CD4 est supérieur ou égal à 100 cellules/mm³ [DailyMed, 2023]. Enfin, dans les monographies européennes, l'usage du valacyclovir et du famciclovir est indiqué pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH [EMA, 2011; 2010].

³⁵ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

Perspectives des parties prenantes

Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont d'avis que les régimes posologiques pour lesquels la fréquence d'administration ou le nombre total de comprimés sont les plus faibles demeurent les thérapies les plus adéquates. Ainsi, elles prescrivent peu l'acyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital et privilégient l'usage du valacyclovir. Bien qu'aucune des parties prenantes consultées ne prescrive de famciclovir de façon régulière, certaines mentionnent avoir des collègues qui prescrivent cet antiviral pour le traitement épisodique de l'herpès génital. La majorité des parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont d'avis que le traitement épisodique des récurrences devrait être le même pendant la grossesse que chez la population générale. Elles prescrivent majoritairement le valacyclovir en raison de sa fréquence d'administration réduite et précisent que l'acyclovir est parfois prescrit en première ligne par des professionnels de la santé qui ne savent pas qu'ils peuvent prescrire du valacyclovir pendant la grossesse. Chez les PVVIH, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux ne prescrivent pas d'acyclovir – principalement en raison de la fréquence d'administration élevée de cet antiviral – et elles emploient rarement le famciclovir. Ainsi, la majorité privilégie l'usage du valacyclovir et prescrivent les mêmes doses aux PVVIH qui sont en traitement antirétroviral qu'à la population générale.

2.5.3.3 Régimes posologiques

Les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital sont décrits ci-dessous, et ce, pour la population générale, pendant la grossesse et chez les personnes qui vivent avec le VIH.

2.5.3.3.1 Population générale

Valacyclovir – 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID x 3 jours

Sept publications ont pu être repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires, dont trois indiquant une durée de traitement de trois jours [Sharp et Gales, 2003; Leone *et al.*, 2002; Strand *et al.*, 2002] et cinq une durée de traitement de cinq jours [Fife *et al.*, 2007; Romanowski *et al.*, 2003; Sharp et Gales, 2003; Bodsworth *et al.*, 1997; Spruance *et al.*, 1996]. Puisque l'efficacité de ce régime posologique est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Cinq documents recommandent l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (1 000 mg par jour), et ce, pendant 3 jours selon la majorité des documents ou pendant 5 jours selon l'OMS [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation B-I³⁶ selon l'ASPC, et l'ASHM recommande ce régime posologique comme traitement de première intention alors que l'OMS le considère comme une option de remplacement de l'acyclovir [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021]. Ce traitement, indiqué par Santé Canada [Pharmascience Inc., 2023], est également signalé dans les monographies américaine (trois jours) et européenne (trois à cinq jours) pour le traitement épisodique des récurrences dans la population générale [DailyMed, 2023; EMA, 2010]. Il s'agit du traitement le plus employé par les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, qui considèrent que l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg BID pendant 3 jours devrait être recommandée comme traitement épisodique de première intention.

Valacyclovir – 1 000 mg 1 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg DIE x 5 jours

La revue systématique *de novo* d'études primaires a permis de repérer un ECRA indiquant ce régime posologique, dans lequel deux régimes de valacyclovir (1000 mg DIE ou 500 mg BID pendant 5 jours) sont comparés pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital [Saia *et al.*, 1999]. Toutefois, l'efficacité de ce régime posologique étant reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Trois documents recommandent également l'administration du valacyclovir à raison de 1 000 mg PO 1 fois par jour, et ce, pendant 3 jours selon l'ASPC ou pendant 5 jours selon les CDC et le BMJ [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation B-I³⁷ selon l'ASPC. Toutefois, ce régime posologique ne se trouve pas dans les monographies canadienne, américaine ou européenne du valacyclovir [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux estiment que le valacyclovir administré à raison de 1 000 mg DIE pendant 5 jours pourrait être considéré comme une autre option posologique du valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences, notamment puisque l'adhésion pourrait être plus élevée avec une fréquence d'administration réduite, bien que ce traitement soit légèrement plus long et ne soit pas indiqué par Santé Canada.

³⁶ B-I : Recommandation (les bienfaits surpassent les risques), données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

³⁷ B-I : Recommandation (les bienfaits surpassent les risques), données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique contrôlé avec une bonne répartition aléatoire.

Acyclovir – 800 mg 3 fois par jour pendant 2 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 800 mg TID x 2 jours

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **adultes atteints d'un herpès génital récurrent**, dans lequel l'acyclovir administré à raison de 800 mg 3 fois par jour pendant 2 jours est comparé à un placebo pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital [Wald *et al.*, 2002]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Guérison des lésions

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours diminuerait significativement la durée des lésions comparativement à un placebo [4 jours et 6 jours, respectivement] avec un rapport de risque instantané (RRI) de 1,98 [Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 1,22-3,22, $p = 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours pourrait augmenter la proportion de participants avec un ou deux épisodes interrompus (aucune progression des lésions après le stade maculaire) en comparaison avec un placebo [27 % et 6 %, respectivement, $p = 0,029$].

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐

- Durée de l'épisode (y compris les symptômes)

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours réduirait de façon statistiquement significative la durée de l'épisode comparativement à un placebo [4 jours et 6 jours, respectivement] avec un RRI de 2,11 [IC à 95 % : 1,33-3,35, $p < 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Excrétion virale

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours réduirait de façon statistiquement significative la durée de l'excrétion virale (temps entre l'amorce du traitement et le premier résultat négatif de culture) en comparaison avec un placebo

[59 heures et 25 heures, respectivement, $p = 0,04$]

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours pourrait ne pas réduire de façon statistiquement significative la proportion de personnes chez qui l'excrétion virale est détectée (par culture) en comparaison avec un placebo [24 % et 45 %, respectivement, $p = 0,1$].

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

Pour la gestion épisodique des récurrences, cinq documents recommandent un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg PO 3 fois par jour (2 400 mg par jour) pendant 2 jours [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'un traitement de première intention selon l'OMS, alors que l'AHSM considère cette option comme une option de traitement efficace comparativement au valacyclovir. L'ASPC précise pour sa part (recommandation B-I)³⁸ que ce régime posologique est aussi efficace que celui indiqué dans la monographie canadienne (200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours) [Apotex Inc., 2021; ASPC, 2021]. Ce traitement n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine pour le traitement des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Selon certains professionnels de la santé consultés, l'absorption de l'acyclovir est optimale lorsqu'une petite dose est prise plusieurs fois par jour, et l'exposition pourrait être réduite lorsqu'une dose plus élevée est prise moins fréquemment. Toutefois, bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés, certains précisent que son administration 3 fois par jour a été rapportée, qu'elle semble efficace et qu'un espacement de plus de 8 heures entre les doses pour couvrir la nuit pourrait être acceptable. Ainsi, ils considèrent cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours si besoin de recourir à une option de remplacement du valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale.

³⁸ B-I : Recommandation (les bienfaits surpassent les risques), données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

Acyclovir – 800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 800 mg BID x 5 jours

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **adultes atteints d'un herpès génital récurrent**, dans lequel l'acyclovir administré à raison de 800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours est comparé à un placebo ou à un traitement à l'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital [Goldberg *et al.*, 1988; 1986]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Guérison des lésions
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg BID pendant 5 jours pourrait diminuer de façon statistiquement significative le temps jusqu'à la guérison des lésions en comparaison avec un placebo [5,8 jours et 4,1 jours, respectivement, $p < 0,001$].
Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital traitée avec de l'acyclovir pendant 5 jours, il pourrait ne pas y avoir de différence statistiquement significative entre une dose de 800 mg 2 fois par jour et une dose de 200 mg 5 fois par jour concernant le temps jusqu'à la guérison des lésions [4,1 jours et 4,3 jours, respectivement].
Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

Trois documents recommandent également l'administration de l'acyclovir à raison de 800 mg PO 2 fois par jour (1 600 mg par jour) pendant 5 jours [Lorenz, 2022; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Ce traitement de première intention, selon l'OMS, n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Comme mentionné précédemment, l'acyclovir est peu prescrit par les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux; elles ont des avis partagés quant à ce régime posologique. Plusieurs d'entre elles n'auraient pas tendance à recommander un tel traitement, notamment en raison de préoccupations relatives à la fréquence d'administration avec ce régime posologique (qui pourrait réduire l'exposition au médicament), du niveau de preuve scientifique jugé limité ainsi que de la pertinence de prescrire un traitement pendant cinq jours alors qu'un traitement de deux jours (800 mg TID) semble efficace. Toutefois, quelques professionnels de la santé considèrent que ce régime posologique pourrait être envisagé comme autre option posologique et ils soulignent qu'une prise BID pourrait favoriser la conformité au traitement.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 5 jours

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **femmes africaines atteintes d'un herpès génital récurrent**, dans lequel l'acyclovir administré à raison de 400 mg 3 fois par jour pendant 5 jours est comparé à un placebo pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital [Baeten *et al.*, 2012]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Guérison des lésions :

- L'état actuel des connaissances scientifiques suggère que, chez les femmes africaines atteintes d'un herpès génital récurrent, un traitement à l'acyclovir administré à raison de 400 mg TID pendant 5 jours pourrait ne pas diminuer de façon statistiquement significative le temps jusqu'à la guérison des lésions en comparaison avec un placebo [6,0 jours et 5,1 jours, respectivement] avec un RRI de 1,48 [IC à 95 % : 0,93 à 2,42, $p = 0,098$].

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

- Excrétion virale :

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez les femmes africaines atteintes d'un herpès génital récurrent, un traitement à l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours réduirait de façon statistiquement significative la durée de l'excrétion virale (mesurée par TAAN) en comparaison avec un placebo [5 jours et 3 jours, respectivement] avec un RRI de 1,88 [IC à 95 % : 1,18 à 3,09, $p = 0,008$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

L'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 3 fois par jour (dose totale de 1 200 mg par jour) pendant 5 jours est également recommandée dans trois documents [Lorenz, 2022; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Bien que l'OMS recommande l'acyclovir en première intention, les CDC, qui précisent que ce régime posologique est efficace, ne le recommandent pas d'emblée en raison de sa fréquence d'administration élevée. Ce régime posologique n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Selon certains professionnels de la santé consultés, l'absorption de l'acyclovir est optimale lorsqu'une petite dose est prise plusieurs fois par jour, et l'exposition pourrait être réduite lorsqu'une dose plus élevée est prise moins fréquemment. Toutefois, bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés, certains précisent que son administration à raison de 400 mg 3 fois par jour a été rapportée, qu'elle semble efficace et qu'un

espacement de plus de 8 heures entre les doses pour couvrir la nuit pourrait être acceptable. Ainsi, ils considèrent qu'il est cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale.

Acyclovir – 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 5 jours

Six publications ont pu être repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires [Ruhnek-Forsbeck *et al.*, 1985; Reichman *et al.*, 1984; Ap *et al.*, 1983; Fiddian *et al.*, 1982; Nilsen *et al.*, 1982; Reichman *et al.*, 1982]. Toutefois, l'efficacité de ce régime posologique étant reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

L'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 5 fois par jour (dose totale de 1 000 mg par jour) pendant 5 jours est recommandée par l'ASPC (recommandation C-I)³⁹ [ASPC, 2021]. Indiqué par Santé Canada, c'est également le régime posologique relevé dans la monographie américaine pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Ainsi, en considérant le niveau de preuve scientifique, l'indication de Santé Canada et la fréquence d'administration, la majorité des professionnels de la santé consultés estiment que l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pourrait être considérée comme une autre option posologique, bien que moins pertinente cliniquement que l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours ou 400 mg TID pendant 5 jours.

Famciclovir – 1 000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 1 000 mg BID pendant 1 jour

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer trois ECRA, qui ont porté sur des **adultes atteints d'un herpès génital récurrent**, dans lesquels le famciclovir, administré à raison de 1 000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour est comparé à un placebo [Leone *et al.*, 2010; Aoki *et al.*, 2006] ou à un traitement au valacyclovir (500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours) [Abudalu *et al.*, 2008] pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

³⁹ C-I : Aucune recommandation pour ou contre l'énoncé (bienfaits limités par rapport aux risques), données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

- Guérison des lésions non abortives (progression au-delà du stade papulaire)

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer avec certitude si un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour permet de réduire le temps jusqu'à la guérison des lésions non abortives comparativement à un placebo. *En effet, dans une étude, le famciclovir permet de réduire de façon statistiquement significative la durée des lésions en comparaison avec un placebo [4,3 jours et 6,1 jours, respectivement, RRI 1,64, $p < 0,001$], alors que dans une autre étude, effectuée exclusivement chez une population de race noire, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour ce résultat entre un traitement au famciclovir et un placebo [5,4 jours et 4,8 jours, respectivement, $p = 0,416$].*

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☐ ☐ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg PO BID pendant 1 jour et un traitement au valacyclovir administré à raison de 500 mg PO BID pendant 3 jours concernant le temps jusqu'à la guérison des lésions non abortives [4,3 jours et 4,1 jours, respectivement, RRI (IC à 95 %) : 1,08 (0,88 - 1,32) $p = 0,48$].

Niveau de preuve scientifique : élevé ☒ ☒ ☒ ☒.

- Guérison de toutes les lésions (abortives ou non abortives)

- L'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer avec certitude si un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour en comparaison avec un placebo permet de réduire le temps jusqu'à la guérison de toutes les lésions, qu'elles soient abortives ou non. *En effet, dans une étude, le famciclovir permet de réduire de façon statistiquement significative la durée des lésions [3,5 jours contre 5 jours, respectivement, RRI : 1,79, $p < 0,001$ et 3,9 jours contre 5,7 jours, respectivement, RRI : 2,12, $p < 0,001$ lorsque les lésions sont confirmées par TAAN], alors que, dans une autre étude, portant exclusivement sur une population de race noire, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour ce résultat entre un traitement au famciclovir et un placebo [4,13 jours et 4,06 jours, respectivement, RRI (IC 95 %) : 1,12 (0,86 - 1,47), $p = 0,407$].*

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg PO BID pendant 1 jour et un traitement au valacyclovir administré à raison de 500 mg PO BID pendant 3 jours concernant le temps jusqu'à la guérison de toutes les lésions, qu'elles soient abortives ou non [3,07 jours et 3,01 jours, respectivement] avec un rapport de risque instantané de 1,07 [IC à 95% : 0,91–1,25, $p = 0,42$].

Niveau de preuve scientifique : élevé ☒ ☒ ☒ ☒.

- Proportion de participants atteints de lésions abortives

- En présence d'une récurrence de l'herpès génital, l'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer avec certitude si un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour en comparaison avec un placebo permet d'augmenter la proportion de participants qui présentent des lésions abortives. *En effet, dans une étude, un traitement au famciclovir augmente de façon significative la proportion de participants qui ont des lésions abortives [23 % contre 13 %, respectivement, $p = 0,003$ et 21 % contre 5 %, respectivement, $p < 0,001$ lorsque les lésions sont confirmées par TAAN], alors que dans une autre étude portant exclusivement sur une population de race noire, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour ce résultat entre un traitement au famciclovir et un placebo [26 % et 22 %, respectivement, $p = 0,147$].*

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐.

- Durée de l'épisode (y compris les symptômes)

- En présence d'une récurrence de l'herpès génital, l'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer avec certitude si un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour en comparaison avec un placebo permet de réduire le temps jusqu'à la résolution de tous les symptômes. *En effet, dans une étude, le famciclovir permet de réduire de façon significative la durée des symptômes [5,4 jours contre 3,3 jours, respectivement, RRI (IC à 95 %) : 1,66 (1,23 - 2,24); $p < 0,001$] alors que, dans une autre étude portant exclusivement sur une population de race noire, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour ce résultat entre un traitement au famciclovir et un placebo [4,5 jours contre 5,7 jours, respectivement, $p = 0,329$].*

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐.

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour et un traitement au valacyclovir administré à

raison de 500 mg BID pendant 3 jours concernant le temps jusqu'à la résolution de tous les symptômes [72,9 heures contre 72,0 heures, respectivement] avec un rapport de risque instantané de 1,03 [IC à 95 % : 0,86 - 1,24, p = 0,75].

Niveau de preuve scientifique : élevé ☒ ☒ ☒ ☒.

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale, deux des documents retenus recommandent l'usage du famciclovir à raison de 1 000 mg PO 2 fois par jour (2 000 mg) pendant 1 jour [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Bien que ce régime posologique ne soit pas indiqué dans les monographies canadienne ou européenne, il s'agit du seul traitement au famciclovir indiqué dans la monographie américaine pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Toutefois, la monographie américaine précise que l'efficacité et l'innocuité du famciclovir n'ont pas été établies chez les personnes de race noire et chez les Afro-Américains atteints d'un herpès génital récurrent [DailyMed, 2024b]. Malgré certaines préoccupations relatives à l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les études identifiées, étant donné le niveau de preuve scientifique associé à ce régime posologique et l'indication américaine, la majorité des professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux estiment qu'il est cliniquement pertinent d'envisager le famciclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour s'il est nécessaire de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale.

Famciclovir – 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 125 mg BID x 5 jours

Quelques publications ont été repérées par de la revue systématique *de novo* d'études primaires [Bartlett *et al.*, 2008; Sacks *et al.*, 2005; Chosidow *et al.*, 2001; Diaz-Mitoma *et al.*, 1996; Sacks *et al.*, 1996; Sacks, 1995]. Cependant, puisque l'efficacité de ce régime posologique est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale, trois des documents retenus recommandent également l'usage du famciclovir à raison de 125 mg PO 2 fois par jour (250 mg par jour) pendant 5 jours [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation B-I⁴⁰ selon l'ASPC. Ce régime posologique est également celui relevé dans la monographie canadienne et dans la monographie européenne [Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Toutefois, il n'est pas indiqué dans la monographie américaine, qui privilégie l'administration d'un traitement d'un jour [DailyMed, 2024b]. Compte tenu de l'indication de Santé Canada, de

⁴⁰ B-I : Recommandation (les bienfaits surpassent les risques), données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

l'efficacité reconnue de ce traitement et de sa fréquence d'administration, bien que les professionnels de la santé consultés prescrivent peu cet antiviral, ils estiment qu'un régime posologique de 125 mg BID de famciclovir pendant 5 jours pourrait être considéré comme une autre option posologique, bien que moins favorable qu'un régime de 1 000 mg BID pendant 1 jour.

Famciclovir – 500 mg en 1 prise suivie de 250 mg BID pour 3 doses

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 500 mg en 1 prise puis 250 mg BID pour 3 doses

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **adultes atteints d'un herpès génital récurrent¹**, dans lequel le famciclovir, administré à raison de 500 mg en 1 prise, suivi de 250 mg toutes les 12 heures pour 3 doses est comparé à un traitement au famciclovir administré à raison de 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital [Bodsworth *et al.*, 2008]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Guérison des lésions :

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir d'une durée de 2 jours (500 mg en 1 prise puis 250 mg BID pour 3 doses) et un traitement d'une durée de 5 jours (125 mg BID) s'il y a probabilité d'avoir des lésions 5,5 jours après le début du traitement [0,25 et 0,29, respectivement; différence (limite supérieure de l'IC à 97,5 %) : -0,04 ($\leq +0,02$)].

Niveau de preuve scientifique : élevé ☒ ☒ ☒ ☒.

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, il n'y aurait pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir d'une durée de 2 jours (500 mg en 1 prise puis 250 mg BID pour 3 doses) et un traitement d'une durée de 5 jours (125 mg BID) pour la proportion de participants qui ont des lésions abortives (aucune progression des lésions après le stade papulaire) [7,6 % et 9,5 %, respectivement, $p = 0,31$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐.

- Sévérité des symptômes :

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, il n'y aurait pas de différence statistiquement significative entre un traitement au famciclovir d'une durée de 2 jours (500 mg en 1 prise puis 250 mg BID pour 3 doses) et un traitement d'une durée de 5 jours (125 mg BID) compte tenu de la sévérité des

symptômes, mesurée par le score moyen obtenu sur l'échelle *Herpes Symptom Checklist* [4,77 et 4,98, respectivement, $p = 0,40$]).

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

Note

1. Les participants sont des adultes immunocompétents, dont 7,9 % à 10,1 % sont séropositifs pour le VIH ($CD4 \geq 500$ ou ≥ 25 % des lymphocytes totaux au cours des 3 derniers mois).

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale, deux des documents retenus recommandent l'usage du famciclovir à raison de 500 mg en 1 prise, suivi de 250 mg toutes les 12 heures pour 4 doses [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, ce régime posologique n'est pas indiqué dans les monographies canadienne, américaine ou européenne du famciclovir [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Malgré l'absence d'indication de Santé Canada, en considérant le niveau de preuve scientifique associé à ce régime posologique et sa fréquence d'administration, la majorité des professionnels de la santé consultés estiment que ce traitement pourrait être considéré comme une option posologique au famciclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour, et certains d'entre eux estiment également pertinent de l'envisager si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir.

Famciclovir – 250 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 250 mg BID x 5 jours

Quelques publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires [Sacks *et al.*, 2005; Diaz-Mitoma *et al.*, 1996; Sacks *et al.*, 1996; Sacks, 1995]. Toutefois, comme ce régime posologique n'apporte pas de valeur ajoutée par rapport à celui de 125 mg BID généralement utilisé, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Toujours dans la population générale, l'OMS, qui considère le famciclovir comme une option de traitement en remplacement de l'acyclovir, recommande une dose de 250 mg BID (500 mg par jour) pendant 5 jours [WHO, 2021]. Bien que ce régime posologique ne soit pas indiqué dans les monographies canadienne, américaine ou européenne, on précise dans le document européen que ce traitement est tout aussi efficace et bien toléré que du famciclovir à raison de 125 mg BID [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux estiment que ce régime posologique ne devrait pas être recommandé étant donné qu'il existe une dose inférieure tout aussi efficace.

Famciclovir – 1 000 mg en 1 seule dose

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 1 000 mg en 1 dose

Aucun ECRA étudiant l'efficacité de ce régime posologique n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Un seul document recommande l'usage du famciclovir à raison de 1 000 mg PO en 1 seule dose pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital dans la population générale, et ses auteurs considèrent ce traitement comme une option efficace en remplacement du valacyclovir [ASHM et NZSHS, 2021]. Ce régime posologique n'est toutefois pas indiqué dans les monographies canadienne, américaine ou européenne du famciclovir [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011], et les professionnels de la santé consultés lors des travaux estiment que le niveau de preuve est insuffisant pour en recommander l'usage.

2.5.3.3.2 Grossesse et allaitement

Cinq documents formulent des recommandations relatives au traitement épisodique de l'herpès génital pendant la grossesse. Toutefois, puisque les régimes posologiques publiés par l'ACOG reposent sur des recommandations obsolètes des CDC, ces régimes n'ont pas été retenus dans les présents travaux.

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital survenant pendant la grossesse, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature sont les suivants :

Valacyclovir – 500 mg 2 fois par jour pendant 3 à 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID x 3 à 5 jours pendant la grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* portant sur des études primaires relatives à l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Le CNGOF a publié le seul document qui recommande l'administration de valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences pendant la grossesse, et ce, à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (1 000 mg par jour) pendant 3 à 5 jours (recommandation de grade C⁴¹) [Senat *et al.*, 2018]. Selon Ferreira et collaborateurs, l'administration de valacyclovir n'est toutefois recommandée que chez les femmes qui allaitent, et ce, à raison de 500 mg PO 2 fois par jour pendant 3 à 5 jours ou à raison de 1 000 mg 1 fois par jour pendant 5 jours [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Les professionnels de la santé

⁴¹ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

consultés prescrivent principalement le valacyclovir à raison de 500 mg BID pendant 3 jours pour traiter de façon épisodique les récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse, bien que le recours au traitement supprimeur soit fréquent dès l'apparition d'une récurrence. Certains soulignent que le valacyclovir est également recommandé à raison de 1 000 mg DIE (pendant 5 jours) dans la population générale, mais puisque le volume de distribution est plus grand et que l'excrétion rénale est accrue pendant la grossesse, l'administration de 500 mg BID pourrait être plus favorable. Il ne semble cependant pas y avoir d'études comparatives sur le sujet. Ainsi, la majorité des parties prenantes consultées sont d'avis que le valacyclovir à raison de 1 000 mg DIE pendant 5 jours pourrait être considéré comme une autre option posologique pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse, bien qu'elle moins favorable qu'une dose de 500 mg BID pendant 3 jours.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 5 jours pendant la grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse, l'OMS ainsi que Ferreira et collaborateurs recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 3 fois par jour (1 200 mg par jour) pendant 5 jours [WHO, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Rappelons que les régimes posologiques d'acyclovir recommandés par l'OMS en cas de grossesse sont identiques aux régimes posologiques recommandés pour la population générale et que, selon Ferreira et collaborateurs, ce traitement est également recommandé pendant l'allaitement [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon certains professionnels de la santé consultés, l'absorption de l'acyclovir est optimale lorsqu'une petite dose est prise plusieurs fois par jour, car l'exposition pourrait être réduite lorsqu'une dose plus élevée est prise moins fréquemment. Toutefois, bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés, certains précisent que son administration à raison de 400 mg 3 fois par jour a été rapportée, qu'elle semble efficace et qu'un espacement de plus de 8 heures entre les doses pour couvrir la nuit pourrait être acceptable. Ainsi, ils considèrent qu'il est cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse.

Acyclovir – 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 5 jours pendant la grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ces régimes posologiques pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Deux documents recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 5 fois par jour (dose totale de 1 000 mg par jour) pendant 5 jours [Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Il s'agit d'une recommandation de grade C⁴² selon la CNGOF. Ce traitement est également recommandé pendant l'allaitement [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. L'ASPC recommande également l'administration de 200 mg d'acyclovir, mais plutôt 4 fois par jour (dose totale de 800 mg par jour) pendant 5 à 10 jours [recommandation A-I]⁴³ [ASPC, 2021]. En considérant le niveau de preuve scientifique et la fréquence d'administration, la majorité des professionnels de la santé consultés estiment que l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pourrait être considérée comme une autre option posologique, bien que moins pertinente cliniquement que l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours.

Acyclovir – 800 mg 3 fois par jour pendant 2 jours ou 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 800 mg TID x 2 jours ou 800 mg BID x 5 jours pendant la grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Pour la gestion des récurrences pendant la grossesse, l'OMS recommande aussi l'administration d'acyclovir à raison de 800 mg PO 3 fois par jour pendant 2 jours ou 2 fois par jour pendant 5 jours, comme pour la population générale [WHO, 2021]. Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont toutefois d'avis que le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'usage de l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours ou 800 mg BID pendant 5 jours pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse.

⁴² Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

⁴³ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

2.5.3.3.3 Personnes qui vivent avec le VIH

Cinq documents contiennent des recommandations relatives au traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les personnes qui vivent avec le VIH.

Concernant ces personnes, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital sont les suivants :

Valacyclovir – 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID x 5 jours chez les PVVIH

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique dans cette population.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant ☐ ☐ ☐ ☐

Chez les PVVIH, l'OMS recommande l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg PO BID (dose totale de 1 000 mg par jour) pendant 5 jours pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital [WHO, 2021]. Ce régime posologique n'est toutefois pas indiqué chez cette population dans les monographies canadienne, américaine ou européenne du valacyclovir [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Chez les PVVIH qui ne présentent pas d'immunosuppression, la majorité des parties prenantes consultées, en accord avec l'OMS, prescrivent du valacyclovir à raison de 500 mg BID pendant 3 jours.

Valacyclovir – 1 000 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg BID pendant 5 jours

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **adultes séropositifs au HIV-1 avec une histoire d'herpès génital récurrent**, dans lequel du valacyclovir administré à raison de 1 000 mg 2 fois par jour pendant 5 jours est comparé à l'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pour le **traitement épisodique** de l'herpès génital [Conant *et al.*, 2002]. Bien qu'on ne trouve aucune restriction des participants sur la base du compte de cellules CD4 dans les critères d'inclusion de cette étude, les auteurs rappellent qu'elle a été effectuée avant l'usage répandu de la thérapie antirétrovirale – décompte médian des CD4 entre 232 et 247 cellules/mm³ selon le groupe [Conant *et al.*, 2002]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Durée de l'épisode (y compris les symptômes)
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital chez une

PVVIH, il n'y aurait aucune différence statistiquement significative entre un traitement au valacyclovir administré à raison de 1 000 mg BID pendant 5 jours et un traitement d'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pour la durée de l'épisode, avec un rapport de risque instantané de 0,93 [IC à 95 % : 0,75 à 1,14, $p = 0,45$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐.

Lors de la revue systématique d'études primaires, deux études portant sur la population générale ont également été repérées, dans lesquelles le valacyclovir était administré à raison de 1 000 mg BID comparativement à l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg BID, à l'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour ou à un placebo pendant 5 jours. Les auteurs de ces études concluent que le valacyclovir à raison de 1 000 mg BID est aussi efficace et sécuritaire, dans la population générale, que le valacyclovir à raison de 500 mg BID ou que l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours [Tyring, 1998; Spruance, 1996].

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, deux documents recommandent l'usage du valacyclovir à raison de 1 000 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 2 000 mg par jour) pendant 5 à 10 jours [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI⁴⁴ selon le Panel, qui recommande le même régime posologique pour un épisode initial d'herpès génital (7 à 10 jours) que pour le traitement épisodique des récurrences (5 à 10 jours). Bien qu'on ne trouve aucune indication de traitement des PVVIH dans les monographies canadienne ou américaine sur le valacyclovir, ce traitement est toutefois indiqué dans la monographie européenne, et ce, pendant au moins 5 jours pour le traitement des récurrences de l'herpès génital chez les adultes dont le système immunitaire est compromis en raison du VIH [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. La majorité des parties prenantes consultées prescrivent du valacyclovir à raison de 500 mg BID, et ce, pendant 3 jours. Chez les personnes enceintes qui vivent avec le VIH et dont le compte de CD4 est inférieur à 400, certains experts traitent de façon plus énergique (1 000 mg BID). Les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux sont d'avis que le traitement au valacyclovir devrait être le même chez les PVVIH que chez la population générale et qu'il n'y a aucune raison de croire que l'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg BID soit supérieure à 500 mg BID chez les PVVIH qui reçoivent la thérapie antirétrovirale. Toutefois, en cas de forte immunosuppression, certains experts rappellent que la présentation clinique de l'herpès génital peut être atypique et ils précisent que des doses plus élevées d'antiviral pourraient être envisagées. Bien que l'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg BID ne soit pas le traitement privilégié pour les PVVIH dont la fonction immunitaire est saine, certains experts estiment toutefois important de ne pas sous-traiter les PVVIH qui présentent de l'immunosuppression. Ainsi, certaines parties prenantes consultées précisent qu'un

⁴⁴ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

régime de valacyclovir à raison de 1 000 BID pendant 5 jours pourrait être prescrit aux PVVIH qui présentent une forte immunosuppression ou aux personnes dont l'état requiert un traitement plus énergique – par exemple les personnes enceintes qui vivent avec le VIH et dont le compte de CD4 est inférieur à 400.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID x 5 jours chez les PVVIH

Un ECRA a été repéré lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique, administré à des femmes africaines positives pour le VIH-1 et atteintes d'ulcères génitaux – décompte médian des CD4 à 190 cellules/mm³, 52 % des participantes avec un décompte inférieur à 200. Cette publication, qui compare un traitement de 5 jours d'acyclovir administré à raison de 400 mg TID à un placebo, n'a toutefois pas été retenue en raison des critères de sélection de la population (critère d'exclusion : ulcères) [Mayaud *et al.*, 2009]. Les auteurs de cet article concluent qu'un traitement épisodique à l'acyclovir permet de réduire la quantité d'ADN du VHS-2 au niveau cervicovaginal et d'améliorer légèrement la guérison des ulcères [Mayaud *et al.*, 2009].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Pour le traitement épisodique des récurrences chez les PVVIH, trois documents recommandent l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 3 fois par jour (1 200 mg par jour) pendant 5 jours selon l'OMS ou 5 à 10 jours selon les CDC et le Panel [Panel, 2023; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI⁴⁵ selon le Panel, qui recommande le même régime posologique pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital (7 à 10 jours) que pour le traitement épisodique des récurrences (5 à 10 jours). Ce régime posologique n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine de l'acyclovir pour le traitement des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. En accord avec les guides de pratique clinique, bien que les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux prescrivent peu cet antiviral, ils jugent cliniquement acceptable d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 à 10 jours si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès chez les PVVIH.

⁴⁵ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

Acyclovir – 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 5 fois par jour x 5 jours chez les PVVIH

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA qui a abordé ce régime posologique [Conant *et al.*, 2002]. Dans cette publication, un traitement au valacyclovir administré à raison de 1 000 mg 2 fois par jour est comparé à un traitement à l'acyclovir administré à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours à des adultes séropositifs pour le VIH qui ont une histoire d'herpès génital récurrent.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : les résultats sont présentés dans l'encadré jaune sur le valacyclovir ci-haut.

L'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 5 fois par jour pendant 5 jours n'est recommandée par aucun guide de pratique clinique pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, et on ne trouve aucune indication pour ce traitement dans les monographies canadienne ou américaine. Les parties prenantes consultées lors des travaux sont d'avis que les régimes posologiques pour lesquels la fréquence d'administration ou le nombre total de comprimés sont les plus faibles demeurent les thérapies les plus adéquates. Ainsi, la majorité d'entre elles estiment que l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours pourrait être considéré comme une autre option posologique, bien que moins pertinente cliniquement que l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours.

Famciclovir – 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 500 mg BID x 5 jours chez les PVVIH

Quatre publications ciblant ce régime posologique ont été repérés par la revue systématique *de novo* d'études primaires, dont certaines dans la population générale et une chez les PVVIH [Sacks *et al.*, 2005; Romanowski *et al.*, 2000; Diaz-Mitoma *et al.*, 1996; Sacks *et al.*, 1996; Sacks, 1995]. Dans une étude portant sur les PVVIH, environ 50 % des participants ont un compte de CD4 supérieur à 200×10^6 cellules par litre et l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 7 jours de famciclovir à raison de 500 mg BID est comparé à l'acyclovir à raison de 400 mg 5 fois par jour. Cette publication n'a pas été retenue en raison des critères de sélection de la revue systématique (critère d'exclusion : lésions génitales ou buccales) [Romanowski *et al.*, 2000].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, trois documents recommandent également l'administration de famciclovir à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (1 000 mg par jour) pendant 5 jours selon l'OMS ou 5 à 10 jours selon les CDC et le Panel [Panel, 2023; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI⁴⁶ selon le Panel. C'est le seul régime d'antiviral indiqué par Santé Canada pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, et ce, pendant 7 jours [Teva Canada Limitée, 2020]. Il s'agit également du régime posologique indiqué dans les monographies américaine et européenne pour les PVVIH, et ce, pendant 7 jours [DailyMed, 2024b; EMA, 2011]. Certains des experts consultés estiment que la posologie devrait être la même chez les PVVIH dont l'immunité est confirmée et que, dans la population générale, ils jugent insuffisant le niveau de preuve scientifique associé à ce régime posologique. Toutefois, en considérant l'indication de Santé Canada et les recommandations issues des documents retenus, la majorité des parties prenantes consultées estiment qu'il est cliniquement pertinent d'envisager du famciclovir à raison de 500 mg BID pendant 5 à 10 jours si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH.

2.5.3.4 Coût des antiviraux pour un traitement épisodique

Pour les besoins du présent projet, les coûts associés aux différents régimes posologiques d'antiviraux pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital ont été calculés à partir de la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec, version du 4 juillet 2024 [RAMQ, 2024], et sont présentés dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital

Antiviral	Régime posologique	Coût unitaire de l'antiviral (\$)	Coût selon la durée du traitement (\$)			
			1 jour	2 jours	3 jours	5 jours
Acyclovir	200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours	0,3511 (200 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	10,53
	400 mg 3 fois par jour pendant 5 jours	0,8890 (400 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	13,34
	800 mg 3 fois par jour pendant 2 jours	1,2673 (800 mg)	s.o.	7,60	s.o.	s.o.
	800 mg 2 fois par jour pendant 5 jours	1,2673 (800 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	12,67
Famciclovir	125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours	0,5564 (125 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	5,56
	250 mg 2 fois par jour pendant 5 jours	0,7541 (250 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	7,54

⁴⁶ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

Antiviral	Régime posologique	Coût unitaire de l'antiviral (\$)	Coût selon la durée du traitement (\$)			
			1 jour	2 jours	3 jours	5 jours
	500 mg une fois puis 250 mg 2 fois par jour pendant 2 jours	0,7541 (250 mg)	s.o.	s.o.	3,77	s.o.
	1 000 mg 2 fois par jour pendant 1 jour	1,3436 (500 mg)	5,37	s.o.	s.o.	s.o.
	1 000 mg 1 fois par jour pendant 1 jour	1,3436 (500 mg)	2,69	s.o.	s.o.	s.o.
	500 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours (PVVIH)	1,3436 (500 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	13,44
Valacyclovir	500 mg 2 fois par jour pendant 3 ou 5 jours	0,6198 (500 mg)	s.o.	s.o.	3,72	6,20
	1 000 mg une fois par jour pendant 3 ou 5 jours	0,6198 (500 mg)	s.o.	s.o.	3,72	6,20
	1 000 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours (PVVIH)	0,6198 (500 mg)	s.o.	s.o.	s.o.	12,40

RECOMMANDATIONS CLINIQUES –TRAITEMENT ÉPISODIQUE

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées.

Indications de traitement et repères cliniques

- Un traitement épisodique des récurrences est recommandé en présence de récurrences peu fréquentes OU de lésions peu symptomatiques.
- Amorcer le traitement le plus tôt possible, dès l'apparition du prodrome ou des premiers symptômes.
 - L'efficacité de la thérapie est maximale lorsqu'elle est amorcée au cours des premières heures suivant le prodrome.
 - Les personnes devraient avoir les antiviraux à leur disposition et recevoir des renseignements précis sur le moment d'amorcer le traitement.
- Lors d'épisodes récurrents survenant pendant la grossesse, administrer un traitement antiviral.
 - Voir également la section sur le traitement supprimeur.

Traitement antiviral

- Dans la population générale, pendant la grossesse et chez les PVVIH, *prescrire* du valacyclovir à raison 500 mg BID pendant 3 jours pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale ou pendant la grossesse, le valacyclovir à raison de 1 000 mg DIE pendant 5 jours *pourrait être considéré comme une autre option posologique* pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Chez les PVVIH qui présentent une immunosuppression, le valacyclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 5 à 10 jours *pourrait être considéré comme une autre option posologique* pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.

Autres options

- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir dans la population générale, *envisager* l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir dans la population générale, pendant la grossesse et chez les PVVIH, *envisager* l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours (5 à 10 jours chez les PVVIH) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Pendant la grossesse, l'acyclovir à raison de 800 mg TID pendant 2 jours *n'est pas recommandé comme autre option posologique* (plutôt que l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).
- Pendant la grossesse, l'acyclovir à raison de 800 mg BID pendant 5 jours *n'est pas recommandé comme autre option posologique* (plutôt que l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).

- Dans la population générale, pendant la grossesse et chez les PVVIH, l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours *pourrait être considéré comme une autre option posologique* (plutôt que l'acyclovir à raison de 400 mg TID pendant 5 jours) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir dans la population générale, *envisager* le famciclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale, le famciclovir à raison de 125 mg BID pendant 5 jours *pourrait être considéré comme une autre option posologique* (plutôt que le famciclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale, le famciclovir à raison de 500 mg en une prise suivi de 250 mg toutes les 12 heures pour 3 doses (2 jours) *pourrait être considéré comme une autre option posologique* (plutôt que le famciclovir à raison de 1 000 mg BID pendant 1 jour) pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir chez les PVVIH, *envisager* du famciclovir à raison de 500 mg BID pendant 5 à 10 jours pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale, le famciclovir à raison de 250 mg BID pendant 5 jours *n'est pas recommandé comme autre option posologique* pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital – sans valeur ajoutée par rapport au famciclovir à raison de 125 mg BID pendant 5 jours.
- Dans la population générale, le famciclovir à raison de 1 000 mg DIE pendant un jour *n'est pas recommandé comme option posologique* pour le traitement épisodique des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).

Note : La durée des traitements repose sur les résultats d'essais cliniques ou sur les recommandations des guides de pratique clinique, appuyés par les parties prenantes consultées.

2.5.4 Traitement supprimeur

2.5.4.1 Indications de traitement et amorce de la thérapie

Cinq documents présentent des recommandations relatives au traitement supprimeur de l'herpès génital. Selon la majorité des auteurs, un traitement supprimeur peut réduire la durée, la fréquence et la gravité des récurrences, améliorer la qualité de vie des personnes infectées par le virus, atténuer l'excrétion virale et diminuer le risque de transmission du VHS-2 [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'ASPC mentionne également que ce traitement peut réduire la morbidité psychologique chez les personnes qui présentent de nombreuses récurrences [ASPC, 2021]. Selon certains auteurs, la fréquence des épisodes récurrents pourrait être réduite de 70 % à 80 % avec un traitement supprimeur, et plusieurs personnes traitées rapportent ne plus expérimenter d'épisode symptomatique [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]. Un traitement supprimeur permet également de réduire le risque de transmission du VHS-2 chez les couples sérodifférents pour lesquels l'un des partenaires a une histoire d'herpès génital causé par le VHS-2 et il pourrait réduire la transmission du VHS-2 chez les personnes qui ont une histoire d'herpès génital symptomatique et des partenaires multiples [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon les CDC, il n'existe toutefois aucune donnée relative à l'efficacité d'un traitement supprimeur pour réduire la transmission du VHS-2 chez les couples sérodifférents dans lesquels l'un des partenaires a une histoire asymptomatique d'herpès génital identifiée par un test sérologique [Workowski *et al.*, 2021]. De plus, selon certains auteurs, l'efficacité du traitement supprimeur pour réduire la transmission du VHS-1 n'a pas été étudiée [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021]. Chez les personnes immunosupprimées, Lorenz rappelle qu'un traitement supprimeur permet de prévenir le développement de la résistance à l'acyclovir [Lorenz, 2022].

Ainsi, selon la majorité des documents retenus, un traitement supprimeur est recommandé pour les personnes qui présentent soit de fréquentes récurrences (quatre à six récurrences ou plus par année), soit des récurrences très symptomatiques ou qui entraînent de la détresse [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021]. Toutefois, selon les CDC, un traitement supprimeur est également efficace pour les personnes qui présentent des épisodes moins récurrents [Workowski *et al.*, 2021]. L'ASPC précise que ce traitement peut également être indiqué en cas de complications importantes liées à l'infection, lorsque les partenaires sont sérodifférents ou sérodiscordants ou encore pour les personnes qui ont plusieurs partenaires sexuels [ASPC, 2021]. De plus, le traitement supprimeur peut être envisagé pour les personnes qui cherchent à réduire le risque de transmission du VHS-2 à un partenaire [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. Toutefois, lorsque l'herpès génital est causé par le VHS-1, en raison du risque réduit de récurrence et d'excrétion virale, les CDC mentionnent qu'un traitement supprimeur devrait être réservé aux personnes qui présentent des récurrences fréquentes ou une détresse psychologique importante, et ce, via une décision clinique partagée entre le fournisseur de soins et la personne atteinte [Workowski *et al.*, 2021].

Selon les CDC, l'efficacité et l'innocuité à long terme d'un traitement supprimeur ont été documentées, et ce, pour l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir [Workowski *et al.*, 2021]. Toutefois, ces auteurs sont d'avis que le famciclovir semble moins efficace pour supprimer l'excrétion virale [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, les CDC affirment que la facilité d'administration ainsi que le coût du traitement sont des éléments qu'il est important de considérer dans le choix du traitement supprimeur [Workowski *et al.*, 2021].

2.5.4.1.1 Grossesse et allaitement

Selon plusieurs guides, lignes directrices et ouvrages de référence, un traitement supprimeur est recommandé pendant la grossesse aux personnes qui ont des antécédents d'herpès génital, puisqu'il peut aider à prévenir les récurrences et l'excrétion virale asymptomatique (recommandation A-I⁴⁷ selon l'ASPC) [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ce type de traitement est également recommandé par plusieurs auteurs afin de réduire le risque de césarienne pratiquée en raison de lésions. Toutefois, certains soulignent que les preuves limitées ne permettent pas d'associer l'usage d'un traitement supprimeur à une diminution de l'incidence de l'infection congénitale ou néonatale [Panel, 2023; Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021; SCP, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En effet, les résultats d'une revue systématique citée par Lorenz et comportant sept ECRA portant sur des personnes enceintes suggèrent qu'un traitement supprimeur à l'acyclovir ou au valacyclovir, en comparaison avec un placebo, permet de réduire le risque de récurrences herpétiques à l'accouchement (risque relatif [RR] : 0,28; IC à 95 % : 0,18 à 0,43), de réduire le risque de césarienne en raison de l'herpès génital (RR : 0,30; IC à 95 % : 0,20 à 0,45) et de réduire le risque de détecter le VHS à l'accouchement (RR : 0,14; intervalle de confiance à 95 % : 0,05 à 0,39) [Hollier et Wendel, 2008]. Les auteurs de cette revue concluent qu'un traitement supprimeur permet de diminuer l'excrétion virale et les récurrences à l'accouchement ainsi que la nécessité de recourir à la césarienne en raison du VHS. Toutefois, ils précisent que la preuve est insuffisante pour déterminer si le traitement supprimeur réduit l'incidence de l'herpès néonatal, mais ils soulignent qu'il est important de préciser aux personnes enceintes que ce risque est faible [Hollier et Wendel, 2008].

Les indications relatives à l'amorce d'un traitement supprimeur pendant la grossesse diffèrent légèrement d'un document à l'autre. Ainsi, un traitement supprimeur est recommandé pendant la grossesse pour les personnes qui ont des récurrences sévères ou fréquentes selon Ferreira et collaborateurs, aux personnes qui présentent au moins une récurrence pendant la grossesse selon le CNGOF ou aux personnes qui ont eu une récurrence d'herpès génital au cours de l'année précédant la grossesse selon l'ASPC [ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, d'après le CNGOF, l'avantage d'un traitement supprimeur n'a pas été démontré concernant les personnes qui ont une histoire d'herpès génital lorsque le dernier épisode récurrent précède la grossesse [Senat *et al.*, 2018]. Ainsi, s'il n'y a pas de récurrence pendant la

⁴⁷ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

grossesse, le CNGOF ne recommande pas le recours à un traitement supprimeur, mais il précise qu'il est possible de l'envisager si les récurrences sont fréquentes ou si elles sont survenues peu avant la grossesse (consensus professionnel) [Senat *et al.*, 2018]. Enfin, comme mentionné précédemment, un traitement supprimeur est également recommandé, selon plusieurs documents, lorsqu'un premier épisode d'herpès génital (primaire ou non primaire) survient pendant la grossesse [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, pour les personnes séropositives au VHS, mais asymptomatiques, certains auteurs précisent qu'aucune donnée n'appuie l'usage d'une thérapie antivirale durant la grossesse, et le Panel ne recommande pas d'y recourir [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021].

Dans la majorité des documents retenus, l'administration d'un traitement supprimeur est recommandée à partir de la 36^e semaine de grossesse afin, notamment, de réduire le besoin de césarienne en raison de lésions – recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante, niveau B selon l'ACOG, de grade B⁴⁸ selon le CNGOF et BII selon le Panel [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Certains documents précisent toutefois que le traitement supprimeur peut commencer plus tôt (p. ex. à 32 semaines) en cas de grossesse gémellaire ou de risque élevé d'accouchement prématuré (consensus professionnel selon le CNGOF) ou encore, selon l'ASHM, en cas de récurrences multiples survenant pendant la grossesse [ASHM et NZSHS, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

2.5.4.1.2 Personnes qui vivent avec le VIH

Selon le Panel, l'administration d'un traitement supprimeur est recommandée en présence de récurrences fréquentes [recommandation AI⁴⁹], lorsque la personne exprime sa volonté de réduire la fréquence des récurrences, y compris pendant la grossesse [recommandation AI⁴⁹] ou pour réduire le risque de maladies causant des ulcères génitaux (de près de 60 %) chez les personnes qui commencent une thérapie antirétrovirale et qui présentent un décompte de CD4 inférieur à 250 cellules/mm³ [recommandation BI] [Panel, 2023]. Les CDC précisent qu'un traitement antiviral supprimeur de l'herpès génital réduit le risque de maladie causant des ulcères génitaux chez les PVVIH et que ce traitement peut être poursuivi durant six mois après le début de la thérapie antirétrovirale pour le VIH, lorsque le risque de maladie causant des ulcères génitaux revient au niveau de base [Workowski *et al.*, 2021]. Selon le Panel, le traitement supprimeur peut être poursuivi indéfiniment, et ce, sans égard à l'amélioration du compte de CD4 [recommandation BIII] [Panel, 2023].

Certains auteurs précisent que l'administration d'un traitement antiviral supprimeur chez les PVVIH atteintes de VHS ne réduit pas le risque de transmission du VIH ou du VHS-2 à des partenaires sexuels susceptibles [Panel, 2023; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Smith CR *et al.*, 2016]. Selon le Panel, chez les PVVIH qui ne reçoivent pas une

⁴⁸ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

⁴⁹ AI : forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais cliniques à répartition aléatoire avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés.

thérapie antirétrovirale pour le VIH, un traitement supprimeur du VHS entraîne une diminution du niveau d'ARN du VIH dans le plasma et dans les sécrétions anales et génitales, ainsi qu'un risque plus faible de progression du VIH [Panel, 2023]. Toutefois, le Panel précise que les régimes posologiques pour le VHS ne diminuent pas le risque de transmission du VIH aux partenaires et ne devraient pas être employés en remplacement de la thérapie antirétrovirale afin de ralentir la progression du VIH [Panel, 2023]. Selon les CDC et le Panel, chez les personnes qui reçoivent une thérapie antirétrovirale, le traitement supprimeur pour le VHS ne retarde pas la progression de la maladie liée au VIH, il n'est pas associé à un moindre risque d'inflammation liée au VIH, il n'améliore pas la reconstitution des CD4, et il ne devrait donc pas être employé à ces fins [recommandation AI⁴⁹] [Panel, 2023; Workowski *et al.*, 2021].

Perspective des parties prenantes

Les professionnels de la santé consultés sont en accord avec l'information issue des guides de pratique clinique et lignes directrices et ils estiment qu'il est important de préciser aux personnes atteintes de l'herpès génital qu'elles peuvent subir des récurrences malgré un traitement supprimeur. Certains experts, questionnés sur la prise en charge des récurrences qui surviennent pendant la prise d'un tel traitement, confirment remplacer le traitement supprimeur par un traitement épisodique (p. ex. du valacyclovir à raison de 500 mg BID pendant 3 jours) pour traiter la récurrence et reprendre le traitement supprimeur par la suite. Ainsi, les professionnels de la santé remettent aux personnes atteintes de l'herpès génital récurrent à la fois une ordonnance pour le traitement supprimeur et une ordonnance ouverte pour un traitement épisodique. Lorsque des récurrences fréquentes surviennent malgré la prise d'un traitement supprimeur, certains experts soulignent qu'il est important d'évaluer cliniquement l'ampleur, mais également l'étiologie de ces récurrences, afin de guider la marche à suivre. Ils mentionnent qu'en pratique il arrive fréquemment que les personnes prennent pour des récurrences de l'herpès génital des malaises, des picotements, des fissures ou une vaginite. Certains experts soulignent qu'en cas de réelles et fréquentes récurrences de l'herpès génital la dose de valacyclovir peut être augmentée de 500 mg DIE à 1 000 mg DIE, par exemple.

Lorsqu'une récurrence de l'herpès génital survient pendant la grossesse, les parties prenantes consultées mentionnent qu'il est également possible de conseiller un traitement supprimeur afin, notamment, de limiter le risque de développer une nouvelle récurrence. Selon l'expérience des professionnels de la santé consultés, l'arrêt du traitement supprimeur à l'accouchement peut provoquer des récurrences importantes en *post-partum*, notamment en raison de la fatigue fréquemment observée pendant cette période. Ainsi, la poursuite du traitement supprimeur est parfois conseillée durant les quelques mois qui suivent l'accouchement, sans toutefois qu'il y ait de preuve scientifique pour appuyer cette pratique.

Chez les PVVIH qui présentent une immunosuppression, les parties prenantes précisent que des doses plus élevées d'antiviral peuvent être requises. Toutefois, pour les PVVIH qui entament une thérapie antirétrovirale et qui présentent une immunosuppression, les experts consultés traitent de façon épisodique les récurrences de l'herpès génital plutôt que de recourir à un traitement supprimeur.

2.5.4.2 Choix de l'antiviral

Selon la monographie de l'acyclovir, les résultats d'études démontrent que l'administration d'un traitement supprimeur à l'aide de cet antiviral entraîne une baisse importante de la fréquence des épisodes récurrents, voire l'absence de récurrences chez une forte proportion de personnes [Apotex Inc., 2021]. La monographie du valacyclovir rapporte également les résultats de plusieurs études qui ont comparé un traitement supprimeur au valacyclovir à un placebo chez des personnes qui présentaient des récurrences de l'herpès génital. Les résultats de ces études démontrent que le traitement supprimeur au valacyclovir prévient ou retarde les récurrences de l'herpès génital avec un effet proportionnel à la dose [Pharmascience Inc., 2023]. De plus, les résultats d'une autre étude démontrent une réduction de la transmission du VHS-2 aux partenaires exposés lorsque les partenaires sources reçoivent un traitement supprimeur au valacyclovir [Pharmascience Inc., 2023]. La monographie du famciclovir rapporte également les résultats d'études démontrant que le famciclovir retarde l'apparition de la première récurrence comparativement à un placebo, et qu'une proportion importante de participants ne présentent aucune récurrence durant plusieurs mois après l'amorce du traitement supprimeur [Teva Canada Limitée, 2020].

Selon une revue systématique regroupant 26 études cliniques, il existe un faible niveau de preuve qu'un traitement supprimeur avec l'acyclovir, le famciclovir et le valacyclovir permet de réduire le nombre de personnes qui ont au moins une récurrence, et ce, en comparaison avec un placebo [Le Cleach *et al.*, 2014]. Les auteurs soulignent également qu'une méta-analyse en réseau n'a pas permis de reconnaître de supériorité lorsque les antiviraux sont comparés directement ou indirectement [Le Cleach *et al.*, 2014].

Selon les monographies canadienne, américaine et européenne, l'usage du valacyclovir est indiqué pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Toutefois, on ne trouve aucune indication correspondante dans les monographies de l'acyclovir [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Enfin, bien que les monographies canadienne et américaine ne comportent aucune indication d'usage du famciclovir pour les PVVIH, cet antiviral est indiqué pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez l'adulte immunodéprimé en raison du VIH, selon la monographie européenne [EMA, 2011]. Comme mentionné dans quelques guides de pratique clinique, chez les PVVIH coinfectées par le VHS, selon le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, le traitement supprimeur pourrait ne pas réduire le risque de transmission de l'herpès génital aux partenaires réceptifs [Smith CR *et al.*, 2016].

Perspective des parties prenantes

La majorité des parties prenantes consultées dans le cadre des travaux prescrivent du valacyclovir pour le traitement supprimeur de l'herpès génital, et ce, en raison de la fréquence d'administration réduite de cet antiviral comparativement à l'acyclovir ou au famciclovir. Elles rappellent que l'observance du traitement est un élément majeur dans le choix d'un régime posologique et qu'il est important de rappeler aux personnes atteintes de l'herpès génital d'adhérer au traitement correctement (prise quotidienne comme prescrit).

Selon l'expérience des professionnels de la santé consultés, il est rare qu'un traitement antiviral contre l'herpès génital nécessite un arrêt ou un changement en raison d'effets indésirables. Toutefois, certains d'entre eux rapportent avoir observé des avantages à la suite d'un changement d'antiviral (p. ex. du valacyclovir au famciclovir, ou l'inverse) chez des personnes qui souffraient de céphalées ou qui présentaient des récurrences fréquentes malgré un traitement. Selon l'expérience d'experts qui travaillent dans des centres spécialisés, les rares personnes qui présentent une résistance aux antiviraux sont généralement gravement immunosupprimées. Toutefois, certains experts soulignent également que l'administration d'un traitement supprimeur augmente, en théorie, le risque de résistance. Pour cette raison, ils conseillent de rappeler à la personne traitée, lors du counseling, l'importance de prendre l'antiviral tel que prescrit.

2.5.4.3 Régimes posologiques

Les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature concernant le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital sont décrits ci-dessous, et ce, pour la population générale, pendant la grossesse et chez les personnes qui vivent avec le VIH.

2.5.4.3.1 Population générale

Valacyclovir – 500 mg 1 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg DIE

Quelques publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique [Durglishvili *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2008; Corey *et al.*, 2004a; 2004b; Baker *et al.*, 1999; Reitano *et al.*, 1998; Patel *et al.*, 1997]. Toutefois, puisqu'il s'agit d'un régime posologique dont l'efficacité est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital dans la population générale, cinq documents recommandent l'usage de valacyclovir à raison de 500 mg PO 1 fois par jour [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation A-I⁵⁰ de l'ASPC et d'un traitement de première intention selon l'OMS et l'ASHM. Alors que l'ASPC en recommande l'usage pour les personnes qui subissent neuf récurrences ou moins par année, l'OMS en recommande plutôt l'usage (y compris pour les personnes de moins de 16 ans) à partir de quatre à six récurrences par année ou lorsque les symptômes sont sévères ou causent de la détresse [WHO, 2021]. Selon les CDC, chez les personnes qui présentent 10 récurrences ou plus par année, une dose de 500 mg par jour pourrait être moins efficace que les autres régimes d'acyclovir et de valacyclovir [Workowski *et al.*, 2021]. D'après la monographie canadienne, ce traitement est indiqué pour les personnes qui subissent neuf récurrences ou moins par année, mais son efficacité et son innocuité n'ont pas été établies après 20 mois [Pharmascience Inc., 2023]. Il s'agit également du traitement recommandé dans les monographies américaine, pour les personnes dont le système immunitaire est normal et qui présentent 9 récurrences ou moins par année, et européenne, pour l'adulte ou l'adolescent d'au moins 12 ans [DailyMed, 2023; EMA, 2010]. De plus, selon la monographie américaine du valacyclovir, il s'agit du régime posologique indiqué pour la réduction de la transmission de l'herpès génital [DailyMed, 2023]. Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, qui rappellent que la fréquence des récurrences est souvent difficile à évaluer de façon précise, amorcent généralement un traitement supprimeur avec une dose de 500 mg DIE de valacyclovir, lequel est considéré comme le traitement de première intention.

Valacyclovir – 1 000 mg 1 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg DIE

Quelques publications ont été repérées lors de la revue systématique d'études primaires concernant ce régime posologique [Martens *et al.*, 2009; Fife *et al.*, 2008; Sperling *et al.*, 2008; Handsfield *et al.*, 2007; Fife *et al.*, 2006; Anon, 2005; Reitano *et al.*, 1998]. Cependant, puisqu'il s'agit d'un régime posologique dont l'efficacité est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

L'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg 1 fois par jour est également recommandée dans trois documents pour les personnes qui ont de 9 à 10 récurrences ou plus par année ou, selon le BMJ, lorsque les récurrences sont fréquentes ou sévères (recommandation A-I⁵¹ selon l'ASPC) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon la monographie canadienne, ce traitement est indiqué pour la suppression de l'herpès génital chez les personnes dont le système immunitaire est sain, mais son

⁵⁰ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

⁵¹ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

efficacité et son innocuité n'ont pas été établies au-delà d'un an [Pharmascience Inc., 2023]. Bien que ce régime posologique soit également indiqué dans la monographie américaine, il n'est pas indiqué dans la monographie européenne qui privilégie plutôt le fractionnement d'une dose de 500 mg en plusieurs doses (p. ex. 250 mg BID) [DailyMed, 2023; EMA, 2010]. Selon les parties prenantes consultées, qui ne se fient pas nécessairement au nombre annuel de récurrences pour déterminer le traitement le plus approprié pour la suppression des récurrences de l'herpès génital, après la prescription d'un traitement au valacyclovir à raison de 500 mg DIE, la fréquence et l'ampleur des récurrences sont évaluées par les professionnels de la santé afin d'augmenter la dose de valacyclovir, en cas de besoin, à 1 000 mg DIE.

Acyclovir – 400 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg BID

Plusieurs publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique. Toutefois, puisqu'il s'agit d'un régime posologique dont l'efficacité est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique. Pour plus d'information, voir la liste des documents exclus et la raison de leur exclusion à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Cinq des documents retenus recommandent l'usage d'acyclovir à raison de 400 mg PO 2 fois par jour (800 mg par jour) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation A-I⁵¹ selon l'ASPC et d'un traitement de première intention selon l'OMS qui le recommande en présence d'au moins quatre à six récurrences par année ou lorsque les symptômes sont sévères ou causent de la détresse, et ce, y compris chez les personnes de moins de 16 ans [WHO, 2021]. Selon la monographie canadienne, ce régime posologique peut être envisagé au besoin [Apotex Inc., 2021] et, selon la monographie américaine, il est indiqué pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [DailyMed, 2023]. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les parties prenantes consultées pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital, et ce, en raison de sa fréquence d'administration plus élevée que celle du valacyclovir, elles sont d'avis qu'il est cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg BID si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement supprimeur des récurrences dans la population générale.

Acyclovir – 200 mg 3 à 5 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg 3 à 5 fois par jour

Plusieurs publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique. Toutefois, puisqu'il s'agit d'un régime posologique dont l'efficacité est reconnue, l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique. Pour plus d'information, voir la liste des documents exclus et la raison de leur exclusion à l'annexe D du document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

L'ASPC recommande (recommandation A-I⁵¹) également l'administration d'acyclovir à raison de 200 mg PO 3 à 5 fois par jour – une dose totale variant de 600 mg par jour à 1 000 mg par jour [ASPC, 2021]. Ce régime posologique est indiqué dans la monographie canadienne qui précise que la posologie initiale est de 600 mg par jour et qu'elle peut être augmentée à 1 000 mg par jour en cas de récurrence [Apotex Inc., 2021]. De façon similaire, dans la monographie américaine, l'acyclovir à raison de 200 mg 3 à 5 fois par jour est présenté comme autre régime posologique à 400 mg BID [DailyMed, 2024a]. Malgré l'indication des monographies canadienne et américaine, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont partagées quant au recours à ce régime posologique d'acyclovir. Certains professionnels estiment que la fréquence d'administration de ce régime posologique est trop élevée pour un traitement supprimeur ou ils soulèvent des préoccupations quant à la variation de dose, qui semble floue pour les prescripteurs. Néanmoins, d'autres professionnels de la santé considèrent que l'acyclovir à raison de 200 mg 3 à 5 fois par jour pourrait être envisagé comme une autre option posologique (plutôt que 400 mg BID) pour le traitement supprimeur des récurrences.

Acyclovir – 800 mg 1 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 800 mg DIE

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA, portant sur des **adultes atteints d'un herpès génital récurrent**, dans lequel l'acyclovir administré à raison de 800 mg 1 fois par jour est comparé à un placebo pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital [Mostow *et al.*, 1988]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir administré à raison de 800 mg DIE en comparaison avec un placebo réduirait le nombre moyen de récurrences

par mois, et ce, qu'elles soient observées par les cliniciens [0,184 récurrence par mois contre 0,977 récurrence par mois, respectivement, $p < 0,0001$] ou par les participants [0,371 récurrence par mois contre 1,173 récurrence par mois, respectivement, $p < 0,0001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Excrétion virale :
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, en présence d'une récurrence de l'herpès génital, un traitement à l'acyclovir administré à raison de 800 mg DIE en comparaison avec un placebo pourrait réduire l'excrétion virale (proportion de prélèvements effectués sur des lésions herpétiques avec un résultat positif de culture) [12 % contre 61 %, respectivement, $p < 0,0001$].

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐

L'administration de l'acyclovir à raison de 800 mg DIE n'est recommandée dans aucun guide de pratique clinique et elle n'est pas indiquée dans les monographies canadienne et américaine. En raison du niveau de preuve scientifique, jugé insuffisant, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux sont d'avis que l'acyclovir à raison de 800 mg DIE ne devrait pas être prescrit pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital dans la population générale.

Famciclovir – 250 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir 250 mg BID

Quelques publications ont été repérées lors de la revue systématique *de novo* d'études primaires concernant ce régime posologique, mais l'INESSS n'a pas jugé pertinent d'en apprécier le niveau de preuve scientifique puisque l'efficacité de ce traitement est reconnue [Schiffer *et al.*, 2011; Leone *et al.*, 2007; Wald *et al.*, 2006; Tying *et al.*, 2003; Diaz-Mitoma *et al.*, 1998; Mertz *et al.*, 1997].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Cinq des documents retenus recommandent l'administration de famciclovir à raison de 250 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 500 mg par jour) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital dans la population générale [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASCP, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation A-I⁵² selon l'ASPC, mais l'OMS et l'ASHM considèrent ce traitement comme une option efficace en remplacement de l'acyclovir ou du valacyclovir [ASHM et NZSHS, 2021; ASCP, 2021; WHO, 2021]. Ce traitement est recommandé par l'OMS en présence d'au moins quatre à six récurrences par année ou, selon Lorenz,

⁵² Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

lorsque les récurrences sont fréquentes ou sévères [Lorenz, 2022; WHO, 2021]. Ce régime posologique est également indiqué dans la monographie canadienne, qui précise toutefois que son efficacité et son innocuité n'ont pas été établies au-delà d'un an [Teva Canada Limitée, 2020]. Il s'agit d'un traitement indiqué dans les monographies américaine et européenne, bien que le document américain rappelle que l'efficacité et l'innocuité du famciclovir n'ont pas été établies chez les personnes de race noire et les Afro-Américains atteints d'un herpès génital récurrent [DailyMed, 2024b; EMA, 2011]. Bien que les professionnels de la santé consultés emploient peu le famciclovir, ils sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est suffisant pour envisager l'usage de cet antiviral à raison de 250 mg BID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital si besoin de recourir à une option autre que le valacyclovir, dont la fréquence d'administration est moindre.

2.5.4.3.2 Grossesse et allaitement

Huit documents présentent des recommandations relatives à un traitement supprimeur de l'herpès génital pendant la grossesse. Toutefois, puisque les régimes posologiques publiés par l'ACOG reposent sur des recommandations obsolètes des CDC, ces régimes n'ont pas été retenus dans les présents travaux. En raison de la clairance rénale plus élevée pendant la grossesse, les doses d'antiviraux utilisées pour le traitement supprimeur des récurrences sont plus élevées que les doses administrées dans la population générale (recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante – Niveau B) [ACOG, 2020].

Pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature sont les suivants :

Valacyclovir – 500 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer deux ECRA, portant sur **des personnes enceintes qui présentent une histoire d'herpès génital récurrent**, dans lesquels du valacyclovir administré à raison de 500 mg 2 fois par jour à partir de 36 semaines de grossesse est comparé à un placebo pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital [Andrews *et al.*, 2006 ; Sheffield *et al.*, 2006]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences cliniques à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement au valacyclovir à raison de 500 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse pourrait réduire, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes qui présentent des récurrences cliniques à l'accouchement [4 % contre 13 %, respectivement, RC

(IC 95 %) : 0,30 (0,12 - 0,73), $p = 0,009$ dans une étude, qui représente 75 % des participantes pour ce résultat] et [5 % contre 15 %, RR (IC à 95 %) : 0,4 (0,1-1,3), $p = 0,121$ dans une autre étude, qui représente 25 % des participantes pour ce résultat].

Niveau de preuve scientifique : élevé ☒ ☒ ☒ ☒

- Récurrences pendant la période de traitement (de l'amorce du traitement jusqu'à l'accouchement).
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement au valacyclovir à raison de 500 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse et jusqu'à l'accouchement réduirait de façon statistiquement significative, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes qui présentent des récurrences pendant la période de traitement [9 % contre 21 %, respectivement, $p = 0,005$ dans une étude et 10,5 % contre 27 %, respectivement, $p = 0,023$ dans une autre étude].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Excrétion virale à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement au valacyclovir à raison de 500 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse réduirait de façon statistiquement significative, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale est détectée par culture [2 % contre 9 %, respectivement] avec un RC de 0,18 [IC 95% : 0,04-0,82, $p = 0,02$] ou par TAAN [8 % contre 24 %, respectivement] avec un RC de 0,28 [IC 95% : 0,11 - 0,72, $p = 0,01$] au moment de l'accouchement.

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'administration d'un traitement au valacyclovir à raison de 500 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse et l'administration d'un placebo pour la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale est mesurée à partir de prélèvements recueillis au cours des 7 jours avant l'accouchement (par culture ou par TAAN) [10 % contre 12 %] avec un RR de 0,9 [IC à 95 % : 0,3 à 2,7, $p = 0,804$].

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

Pour le traitement supprimeur de l'herpès génital pendant la grossesse, six des documents retenus recommandent l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 1 000 mg par jour) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Il s'agit d'une recommandation A-I⁵³ selon l'ASPC et d'un traitement de première intention selon l'ASHM. Selon les experts consultés dans le cadre des travaux, pendant la grossesse, le traitement supprimeur diffère du traitement recommandé dans la population générale, et le valacyclovir est généralement prescrit à raison de 500 mg BID, en raison, notamment, de l'excrétion rénale plus importante pendant cette période. Ce régime posologique constitue le traitement de première intention pendant la grossesse, selon la majorité des professionnels de la santé consultés.

Valacyclovir – 500 mg 1 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg DIE à partir de 36 semaines de grossesse

Aucun ECRA n'a été repéré lors de la revue systématique concernant l'usage de ce régime posologique pendant la grossesse.

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : insuffisant □ □ □ □

Pendant la grossesse, l'OMS recommande l'administration de valacyclovir à raison de 500 mg PO 1 fois par jour [WHO, 2021]. En raison de l'excrétion rénale plus importante pendant la grossesse, les parties prenantes consultées ne sont pas en accord avec la recommandation de l'OMS et elles estiment que le niveau de preuve est insuffisant pour recommander ce régime posologique en cas de grossesse.

Acyclovir – 400 mg 3 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg TID (à partir de 36 semaines de grossesse)

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer trois ECRA, portant sur des **personnes enceintes avec une histoire d'herpès génital**, dans lesquels l'acyclovir administré à raison de 400 mg 3 fois par jour à partir de 36 semaines de grossesse est comparé à un placebo pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital [Watts *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2002; 1996]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt sont les suivants :

- Récurrences à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et à raison de 400 mg TID permettrait de réduire, en comparaison avec un placebo, la

⁵³ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

fréquence des récurrences observées lors de l'accouchement [6 % à 8 % avec l'acyclovir contre 14 % à 34 % avec un placebo – deux études] avec un rapport de cotes (RC) qui varie de 0,16 [IC à 95 % : 0,02 à 0,90, $p = 0,016$] dans une étude à 0,40 [IC à 95 % : 0,13 à 1,08, $p = 0,046$] dans une autre étude. Toutefois, dans une troisième étude, la réduction de la fréquence des récurrences observée n'est pas statistiquement significative entre un traitement à l'acyclovir et un placebo [5 % contre 14 %, respectivement, $p = 0,08$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Récurrences pendant la période de traitement (de l'amorce du traitement à l'accouchement)
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et jusqu'à l'accouchement à raison de 400 mg TID, en comparaison avec un placebo, pourrait tendre vers une réduction de la fréquence des récurrences observées pendant la période de traitement (25 % contre 40 %, respectivement, $p = 0,07$). Toutefois, cette diminution n'est pas statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐

- Excrétion virale clinique ou subclinique à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et à raison de 400 mg TID permettrait de réduire, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale (clinique ou subclinique) est mesurée par culture dans les deux jours ou au moment de l'accouchement [0 % contre 6 %, RC (IC à 95%) : 0 (0-0,83), $p = 0,029$ dans une étude et 0 % contre à 7 %, $p = 0,03$ dans une autre étude]. Un résultat similaire est également obtenu lorsque l'excrétion virale est mesurée par TAAN au cours des 2 jours avant l'accouchement [2 % contre 34 %, $p < 0,01$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Excrétion virale subclinique (asymptomatique) à l'accouchement
 - L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de déterminer avec certitude si l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et à raison de 400 mg TID permet de réduire, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale subclinique (asymptomatique) est mesurée par culture deux jours avant ou au moment de l'accouchement. *En effet, dans deux études, la réduction de l'excrétion virale (mesurée par culture) n'est pas*

statistiquement significative entre l'acyclovir et un placebo [0 % contre 3 %, RC (IC à 95 %) : 0 (0 - 2,13), $p = 0,102$ dans une étude et 0 % contre 2 %, $p = 0,49$ dans une autre étude]. Toutefois, lorsque les prélèvements sont analysés par TAAN au cours des 2 jours avant l'accouchement, l'excrétion virale asymptomatique est significativement inférieure avec un traitement à l'acyclovir en comparaison avec un placebo [0 % contre 22 %, $p < 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

- Excrétion virale clinique ou subclinique pendant la période de traitement (de l'amorce du traitement à l'accouchement)
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg TID à partir de 36 semaines de grossesse et jusqu'à l'accouchement réduit, en comparaison avec un placebo, la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale (clinique ou subclinique) est détectée pendant la période de traitement, et ce, que la mesure soit effectuée par culture [12 % contre 44 %, respectivement, $p < 0,01$] ou par TAAN [37 % contre 64 %, $p = 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

Pour le traitement supprimeur de l'herpès génital pendant la grossesse, six documents recommandent l'usage de l'acyclovir à raison de 400 mg PO 3 fois par jour (dose totale de 1 200 mg par jour) [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Il s'agit d'une recommandation A-I⁵⁴ selon l'ASPC. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les parties prenantes consultées en raison de sa fréquence d'administration élevée, la majorité des professionnels de la santé sont d'avis, étant donné le niveau de preuve scientifique, qu'il est cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg TID si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital pendant la grossesse.

⁵⁴ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

Acyclovir – 400 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg BID à partir de 36 semaines de grossesse

La revue systématique *de novo* d'études primaires a permis de repérer une publication qui traitait de ce régime posologique, mais ce document n'a pas été retenu en raison de l'intervention (critère d'exclusion : acyclovir comparativement à un placebo entre 28 et 36 semaines de grossesse, puis les deux groupes ont reçu de l'acyclovir à partir de 36 semaines) [Nakubulwa *et al.*, 2017].

Niveau de preuve scientifique de l'efficacité : non évalué

Pendant la grossesse, l'OMS recommande également l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 2 fois par jour [WHO, 2021]. La majorité des professionnels de la santé consultés sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est insuffisant pour recommander l'usage de l'acyclovir à raison de 400 mg BID pendant la grossesse pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.

Acyclovir – 200 mg 4 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 200 mg QID à partir de 36 semaines de grossesse

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer deux ECRA, portant sur **des personnes enceintes qui avaient une histoire d'herpès génital**, dans lesquels l'acyclovir était administré à raison de 200 mg 4 fois par jour à partir de 36 semaines de grossesse pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital. Dans ces études, l'acyclovir est comparé à l'absence de traitement [Braig *et al.*, 2001] ou à un placebo [Brocklehurst *et al.*, 1998]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences cliniques à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances, un traitement à l'acyclovir administré à partir de 36 semaines de grossesse et à raison de 200 mg QID, en comparaison avec un placebo, pourrait tendre vers une réduction du nombre de participantes pour lesquelles des récurrences cliniques ont été observées au moment de l'accouchement [2 contre 6, respectivement] avec un RC de 0,30 [IC à 95 % : 0,03 à 1,90]. Toutefois, cette réduction n'est pas statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

- Récurrences pendant la période de traitement (de l'amorce du traitement à l'accouchement)
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et jusqu'à l'accouchement à raison de 200 mg QID réduit de façon statistiquement significative, en comparaison avec un placebo, le nombre de participantes pour lesquelles des récurrences ont été observées pendant la période de traitement [1 contre 8, respectivement] avec un RC de 0,10 [IC à 95 % : 0,00 à 0,86]. **Niveau de preuve scientifique : modéré** ☒ ☒ ☒ ☐
- Excrétion virale à l'accouchement
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à partir de 36 semaines de grossesse et à raison de 200 mg QID réduirait de façon statistiquement significative la proportion de participantes pour lesquelles une excrétion virale est détectée par la culture de prélèvements effectués au moment de l'accouchement, en comparaison avec l'absence de traitement [0/167 contre 6/121 (5 %), $p = 0,01$]. **Niveau de preuve scientifique : modéré** ☒ ☒ ☒ ☐

Enfin, l'ASPC recommande (recommandation A-I)⁵⁵ également l'usage de l'acyclovir à raison de 200 mg 4 fois par jour (dose totale de 800 mg par jour) [ASPC, 2021]. Les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux ont des avis partagés quant à ce traitement. Alors que certains estiment que ce régime posologique est reconnu et qu'il pourrait être considéré comme une autre option posologique (plutôt que l'acyclovir à raison de 400 mg TID), d'autres soulèvent des préoccupations quant à la fréquence d'administration de ce traitement, qu'ils jugent trop fréquente pour un traitement supresseur.

2.5.4.3.3 Personnes qui vivent avec le VIH

Trois des documents retenus contiennent des recommandations relatives à l'administration d'un traitement supresseur aux personnes qui vivent avec le VIH.

Chez les personnes qui vivent avec le VIH, les principaux régimes posologiques trouvés dans la littérature concernant le suppresseur de l'herpès génital sont les suivants :

⁵⁵ Forte recommandation, données probantes s'appuyant sur au moins un essai clinique à répartition aléatoire.

Valacyclovir – 500 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 500 mg BID chez les PVVIH

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer deux ECRA, portant sur des adultes séropositifs pour le VIH-1 (en thérapie antirétrovirale stable depuis au moins 2 mois pour une étude) avec une histoire d'herpès génital récurrent (symptomatique pour une étude), dans lesquels du valacyclovir était administré à raison de 500 mg 2 fois par jour pour le traitement supprimeur de l'herpès génital, comparativement à un traitement à l'acyclovir administré à raison de 400 mg deux fois par jour [Conant *et al.*, 2002] ou à un placebo [DeJesus *et al.*, 2003]. L'étude de Conant et collaborateurs inclut des participants dont le compte de CD4 est supérieur ou égal à 100 cellules/mm³, et les auteurs précisent que l'étude s'est déroulée alors que la thérapie antirétrovirale contre le VIH n'était pas encore largement employée. À l'opposé, dans l'étude de DeJesus et collaborateurs, le recours à une thérapie antirétrovirale stable depuis au moins deux mois était un prérequis pour l'inclusion des participants. Dans ces deux études, le compte de CD4 médian des participants varie de 309 à 340 cellules/mm³ selon les groupes (étendue de 0 à 1 535 et similaire entre les études) [DeJesus *et al.*, 2003; Conant *et al.*, 2002]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des adultes séropositifs pour le VIH-1 qui ont une histoire d'herpès génital récurrent, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre un traitement supprimeur au valacyclovir administré à raison de 500 mg BID et un traitement supprimeur à l'acyclovir administré à raison de 400 mg BID concernant le temps jusqu'à la première récurrence, avec un RRI de 0,73 [IC à 95 % : 0,50 à 1,06, p = 0,10] (**niveau de preuve scientifique : modéré** ☒ ☒ ☒ ☐), ni concernant le temps jusqu'à la deuxième récurrence, avec un RRI de 0,89 [IC à 95 % : 0,44 à 1,79].

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐)

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des adultes séropositifs pour le VIH-1 en thérapie antirétrovirale stable depuis au moins deux mois et atteints d'un herpès génital récurrent symptomatique, l'administration d'un traitement supprimeur au valacyclovir à raison de 500 mg BID, en comparaison avec un placebo, augmenterait de façon statistiquement significative le temps écoulé jusqu'à la première récurrence [plus de 180 jours contre 59 jours, respectivement] avec un RRI de 5,0 [IC à 95 % : 3,33 à 7,69, p < 0,001]. Une augmentation statistiquement significative est également observée lorsque les récurrences sont déterminées

par un résultat positif de culture, avec un RRI de 16,67 [IC à 95 % : 7,69 à 33,33, $p < 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des adultes séropositifs pour le VIH-1 en thérapie antirétrovirale stable depuis au moins 2 mois et atteints d'un herpès génital récurrent symptomatique, l'administration d'un traitement supprimeur au valacyclovir à raison de 500 mg BID, en comparaison avec un placebo, augmente de façon significative le nombre de personnes sans récurrences à six mois [65 contre 26, respectivement] avec un risque relatif de 2,47 [IC à 95 % : 1,75 à 3,5), $p < 0,001$]. Une augmentation significative est également observée lorsque les récurrences sont déterminées par un résultat positif de culture [79 contre 39, respectivement] avec un risque relatif de 1,82 [IC à 95 % : 1,40 à 2,36), $p < 0,001$].

Niveau de preuve scientifique : modéré ☒ ☒ ☒ ☐

Dans l'ensemble des documents qui fournissent des recommandations relatives au traitement supprimeur de l'herpès génital chez les PVVIH, l'administration de valacyclovir est recommandée à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 1 000 mg par jour) [Panel, 2023; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI⁵⁶ selon le Panel. Ce régime posologique est également indiqué dans les monographies canadienne, américaine et européenne pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH [DailyMed, 2023; Pharmascience Inc., 2023; EMA, 2010]. Les monographies canadienne et américaine précisent que cette indication concerne les PVVIH dont le compte de CD4 est supérieur ou égal à 100 cellules/mm³, alors que l'indication de la monographie européenne concerne l'adulte immunodéprimé en raison du VIH. Enfin, l'efficacité et l'innocuité de ce traitement n'ont pas été établies au-delà de six mois [Pharmascience Inc., 2023]. Pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH, la majorité des experts consultés confirment employer une dose de 500 mg BID de valacyclovir. Ce traitement est également prescrit par certains experts consultés aux personnes enceintes qui vivent avec le VIH et qui présentent des récurrences de l'herpès génital.

⁵⁶ Recommandation AI : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur un ECRA ou plus avec des résultats cliniques ou des paramètres de laboratoire validés.

Valacyclovir – 1 000 mg 1 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Valacyclovir 1 000 mg DIE aux PVVIH

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA¹, portant sur **des adultes séropositifs pour le VIH-1 avec une histoire d'herpès génital récurrent**, dans lequel du valacyclovir était administré à raison de 1 000 mg 1 fois par jour pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital comparativement à un traitement à l'acyclovir administré à raison de 400 mg 2 fois par jour ou à un traitement de valacyclovir administré à raison de 500 mg 2 fois par jour [Conant *et al.*, 2002]. Dans cette étude, les participants avaient un compte de CD4 supérieur ou égal à 100 cellules/mm³, et les auteurs précisent que l'étude s'est déroulée pendant une période où la thérapie antirétrovirale n'était pas largement répandue. Dans cette publication, le compte médian de CD4 des participants varie de 309 à 340 cellules/mm³ selon les groupes (étendue de 0 à 1 522). Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des adultes séropositifs au VIH-1 qui ont une histoire d'herpès génital récurrent, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre un traitement supprimeur au valacyclovir administré à raison de 1 000 mg DIE et un traitement supprimeur à l'acyclovir administré à raison de 400 mg BID concernant le temps jusqu'à la première récurrence, avec un RRI de 1,31 [IC à 95 % : 0,94 à 1,82, p = 0,11] (**niveau de preuve scientifique : modéré** ☒ ☒ ☒ ☐), ni concernant le temps jusqu'à la deuxième récurrence, avec un RRI de 1,69 [IC à 95 % : 0,92 à 3,13] (**niveau de preuve scientifique : faible** ☒ ☒ ☐ ☐).
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des adultes séropositifs au VIH-1 qui ont une histoire d'herpès génital récurrent et reçoivent un traitement supprimeur au valacyclovir, un régime posologique de 1 000 mg DIE semble moins efficace qu'un régime posologique de 500 mg BID pour augmenter le temps jusqu'à la première récurrence, avec un rapport de risque instantané de 1,80 [IC à 95 % : 1,26 à 2,57, p = 0,001] (**niveau de preuve scientifique : élevé** ☒ ☒ ☒ ☒) et le temps jusqu'à la deuxième récurrence, avec un rapport de risque instantané de 1,90 [IC à 95 % : 1,03 à 3,52] (**niveau de preuve scientifique : élevé** ☒ ☒ ☒ ☐).

¹ Une autre publication a été repérée par la revue systématique, mais elle n'a pas été retenue en raison des critères de sélection (population sans histoire d'herpès génital) [Van Wagoner *et al.*, 2015].

L'administration de valacyclovir à raison de 1 000 mg 1 fois par jour n'est recommandée par aucun guide de pratique clinique et elle n'est pas indiquée dans les monographies du valacyclovir. Toutefois, la majorité des parties prenantes consultées, qui soulignent que l'efficacité de ce traitement semble moindre qu'une dose de 500 mg BID de valacyclovir, sont d'avis que le valacyclovir à raison de 1 000 mg DIE pourrait être considéré comme une autre option posologique chez les PVVIH, et ce, principalement en raison de l'adhésion qui pourrait être favorable avec une administration réduite.

Acyclovir – 400 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir 400 mg BID pour les PVVIH

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA¹, portant sur **des couples africains d'adultes hétérosexuels sérodiscordants pour la combinaison du VIH-1 et du VHS-2**, dans lequel l'acyclovir administré à raison de 400 mg 2 fois par jour est comparé à un placebo pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital [Mujugira *et al.*, 2013; Celum *et al.*, 2010]. Dans cette étude, les participants devaient avoir un compte de CD4 d'au moins 250 cellules/microlitre (68 à 78 % des participants avaient un compte de CD4 supérieur à 350) et, selon les lignes directrices en vigueur au moment de l'étude, ne bénéficiaient pas d'une thérapie antirétrovirale. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Récurrences
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, parmi des couples africains d'adultes hétérosexuels sérodiscordants pour la combinaison du VIH-1 et du VHS-2, un traitement à l'acyclovir administré à raison de 400 mg BID aux partenaires infectés par le VIH-1, en comparaison avec un placebo, pourrait réduire de façon statistiquement significative le nombre d'épisodes d'ulcères génitaux causés par le VHS observé pendant la période de suivi, avec un RR de 0,27 [IC à 95 % : 0,20 à 0,36, $p < 0,001$]. De plus, la fréquence des ulcères génitaux pourrait également être réduite par un traitement à l'acyclovir en comparaison avec un placebo, et ce, que les ulcères soient détectés par un examen génital, avec un RR de 0,43 [IC à 95 % : 0,26 à 0,72, $p = 0,0013$] ou qu'ils soient rapportés par les participants, avec un RR de 0,5 [IC à 95 % : 0,37 à 0,66, $p < 0,0001$].

Niveau de preuve scientifique : faible ☒ ☒ ☐ ☐

- Transmission du VHS

- Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, parmi des couples africains d'adultes hétérosexuels sérodiscordants pour la combinaison du VIH-1 et du VHS-2, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'administration d'un traitement à l'acyclovir à raison de 400 mg BID aux partenaires infectés par le VIH-1 et un placebo concernant le nombre de séroconversions (pour le VHS) observées chez les partenaires susceptibles [40 contre 28, respectivement] ou l'incidence de la transmission [5,9/100 années-personnes contre 4,3/100 années-personnes, respectivement] avec un RRI de 1,35 [IC à 95 % : 0,88 à 2,20, $p = 0,22$].

Niveau de preuve scientifique : très faible ☒ ☐ ☐ ☐

¹ Un ECRA additionnel a été repéré lors de la revue systématique, dans lequel l'acyclovir à raison de 400 mg BID est comparé à l'administration de valacyclovir à raison soit de 500 mg BID, soit de 1 000 mg DIE. Ces constats sont présentés avec le valacyclovir. De plus, trois autres ECRA ont été repérés, mais n'ont pas été conservés en raison des critères de sélection [Perti *et al.*, 2013; Cowan *et al.*, 2008; Anon, 2006].

Dans l'ensemble des documents qui présentent des recommandations relatives au traitement supprimeur de l'herpès génital chez les PVVIH, l'administration d'acyclovir à raison de 400 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 800 mg par jour) est également recommandée [Panel, 2023; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Il s'agit d'une recommandation AI⁵⁷ selon le PANEL, et l'OMS précise qu'aucun ajustement de la dose d'acyclovir n'est requis chez les PVVIH par rapport à la population générale. Toutefois, selon les CDC, la dose d'acyclovir recommandée pour les PVVIH est variable; 400 à 800 mg 2 à 3 fois par jour (dose totale entre 800 et 2 400 mg par jour) [Workowski *et al.*, 2021]. Ce régime posologique n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine de l'acyclovir [DailyMed, 2024a; Apotex Inc., 2021]. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les parties prenantes consultées, ces professionnels de la santé estiment qu'il est cliniquement pertinent d'envisager l'acyclovir à raison de 400 mg BID si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH.

⁵⁷ AI : forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais à répartition aléatoire avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés.

Acyclovir – 800 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Acyclovir à raison de 800 mg BID pour les PVVIH

La revue systématique d'études primaires a permis de repérer un ECRA (étude pilote), portant sur **des femmes adultes coinfectées par le VIH-1 et le VHS-2 en thérapie antirétrovirale**. Pour cette étude, dans laquelle l'acyclovir est administré à raison de 800 mg 2 fois par jour pour le **traitement supprimeur** de l'herpès génital comparativement à l'absence de traitement, les participantes doivent être en thérapie antirétrovirale stable depuis trois mois et avoir une charge virale plasmatique du VIH indétectable (décompte basal moyen des CD4 de 546, étendue entre 169 et 1877 selon les groupes) [Nijhawan *et al.*, 2012]. Les principaux constats et niveaux de preuve scientifique selon l'approche GRADE, pour chacun des paramètres cliniques d'intérêt, sont les suivants :

- Excrétion virale
 - Selon l'état actuel des connaissances scientifiques, chez des femmes adultes coinfectées par le VIH-1 et le VHS-2, l'administration d'un traitement à l'acyclovir à raison de 800 mg BID, comparativement à l'absence de traitement, pourrait réduire de façon statistiquement significative la proportion de visites durant lesquelles le VHS est détecté dans des prélèvements recueillis dans le tractus génital [3 % des visites contre 10 % des visites, respectivement] avec un RC de 0,38 [IC à 95 % : 0,15 à 0,99, $p < 0,05$].
- Niveau de preuve scientifique : faible** ☒ ☒ ☐ ☐

Comme mentionné précédemment, selon les CDC, la dose d'acyclovir recommandée pour les PVVIH est variable : de 400 à 800 mg 2 à 3 fois par jour (dose totale entre 800 et 2 400 mg par jour) [Workowski *et al.*, 2021] bien que ce régime posologique ne soit pas indiqué dans les monographies canadienne, américaine ou européenne. Bien que l'acyclovir soit peu employé par les professionnels de la santé consultés, la majorité d'entre eux sont d'avis que, pour les PVVIH, l'acyclovir à raison de 800 mg BID pourrait être considéré comme une autre option posologique.

Famciclovir – 500 mg 2 fois par jour

Appréciation de la preuve scientifique – Famciclovir à raison de 500 mg BID pour les PVVIH

La revue systématique *de novo* d'études primaires a permis de repérer un ECRA concernant ce régime posologique pour les PVVIH, mais ce dernier n'a pas été retenu en raison des critères de sélection prédéfinis (critères d'exclusion : combinaison de lésions génitales, rectales ou buccales et devis à bras croisés) [Schacker *et al.*, 1998]. Dans cette étude, les participants avaient un compte de CD4 médian de 384 cellules/mm³ au moment du recrutement, et le famciclovir à raison de 500 mg BID a été comparé à un placebo pendant huit semaines avant que les interventions ne soient inversées après une semaine d'élimination. Les auteurs de cet essai concluent que l'usage du famciclovir entraîne une réduction statistiquement et cliniquement significative à la fois des symptômes associés à l'herpès génital et à ceux de l'excrétion virale [Schacker *et al.*, 1998].

Niveau de preuve scientifique : non évalué

Dans l'ensemble des documents qui présentent des recommandations relatives au traitement supprimeur de l'herpès génital chez les PVVIH, l'administration de famciclovir est recommandée [recommandation AI⁵⁸ selon le Panel] à raison de 500 mg PO 2 fois par jour (dose totale de 1 000 mg par jour) [Panel, 2023; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. L'OMS précise également qu'un ajustement de la dose de famciclovir est requis pour les PVVIH par rapport à la population générale. Ce régime posologique n'est pas indiqué dans les monographies canadienne ou américaine, mais selon la monographie européenne, il s'agit du régime posologique de famciclovir indiqué pour l'adulte immunodéprimé en raison du VIH [DailyMed, 2024b; Teva Canada Limitée, 2020; EMA, 2011]. Bien que le famciclovir soit peu employé par les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, elles jugent cliniquement pertinent d'envisager l'administration du famciclovir à raison de 500 mg BID si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital chez les PVVIH.

2.5.4.4 Coût des antiviraux pour un traitement supprimeur

Pour les besoins du présent projet, les coûts associés aux différents régimes posologiques d'antiviraux pour le traitement supprimeur de l'herpès génital ont été calculés à partir de la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec, version du 4 juillet 2024 [RAMQ, 2024], et ils sont présentés dans le [tableau 5](#).

⁵⁸ AI : forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais cliniques à répartition aléatoire avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés.

Tableau 5 Comparaison des coûts des régimes posologiques recommandés dans les documents retenus pour le traitement supprimeur de l'herpès génital

Antiviral	Régime posologique	Coût unitaire de l'antiviral (\$)	Coût selon la durée du traitement (\$)		
			Par jour	6 mois	12 mois
Acyclovir	200 mg 3 à 5 fois par jour	0,3511 (200 mg)	1,05 à 1,76	192,23 à 320,38	384,45 à 640,76
	400 mg 2 fois par jour	0,8890 (400 mg)	1,78	324,49	648,97
	400 mg 3 fois par jour (femmes enceintes, PVVIH)	0,8890 (400 mg)	2,67	486,73	973,46
	800 mg DIE	1,2673 (800 mg)	1,27	231,28	462,56
	800 mg BID (PVVIH)	1,2673 (800 mg)	2,53	462,56	925,13
Famciclovir	250 mg 2 fois par jour	0,7541 (250 mg)	1,51	275,25	550,49
	500 mg 2 fois par jour (PVVIH)	1,3436 (500 mg)	2,69	490,41	980,83
Valacyclovir	500 mg 1 fois par jour	0,6198 (500 mg)	0,62	113,11	226,23
	1 000 mg 1 fois par jour	0,6198 (500 mg)	1,24	226,23	452,45
	500 mg 2 fois par jour (femmes enceintes, PVVIH)	0,6198 (500 mg)	1,24	226,23	452,45

RECOMMANDATIONS CLINIQUES –TRAITEMENT SUPPRESSEUR

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

Indications de traitement et repères cliniques

- Un traitement supprimeur est recommandé en présence de récurrences fréquentes OU de lésions importantes OU de diminution de la qualité de vie OU de la volonté de diminuer le risque de transmission.
- Lorsqu'une récurrence survient pendant le traitement supprimeur :
 - traiter cette récurrence avec un traitement épisodique, puis reprendre le traitement supprimeur;
 - réévaluer l'adhésion au traitement supprimeur;

- si les récurrences sont fréquentes, évaluer l'ampleur et l'étiologie des lésions afin de guider la marche à suivre.
- Durant la grossesse, administrer un traitement supprimeur à partir de la 36^e semaine et jusqu'à l'accouchement :
 - le traitement peut commencer plus tôt en présence d'un risque d'accouchement prématuré OU dès l'apparition d'un épisode ou d'une récurrence pendant la grossesse, selon le jugement clinique.

Traitement antiviral

- Dans la population générale, *prescrire* du valacyclovir à raison 500 mg DIE¹ pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale, en présence de réelles récurrences fréquentes de l'herpès génital malgré un traitement de 500 mg DIE, *prescrire* du valacyclovir à raison de 1 000 mg DIE.
- Pendant la grossesse, *prescrire* du valacyclovir à raison 500 mg BID (plutôt que 500 mg DIE comme dans la population générale) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Pendant la grossesse, *il n'est pas recommandé de prescrire* du valacyclovir à raison de 500 mg DIE pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique plus élevé pour 500 mg BID).
- Pour les PVVIH, *prescrire* du valacyclovir à raison de 500 mg BID (plutôt que 500 mg DIE ou 1 000 mg DIE comme dans la population générale) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Pour les PVVIH, le valacyclovir à raison de 1 000 mg DIE *pourrait être considéré comme une autre option posologique* pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital – bien que le niveau de preuve scientifique soit plus élevé pour le valacyclovir à raison de 500 mg BID chez cette population.

Autres options

- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir dans la population générale, *envisager* l'acyclovir à raison de 400 mg BID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pendant la grossesse, *envisager* l'acyclovir à raison de 400 mg TID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Pendant la grossesse, l'acyclovir à raison de 400 mg BID *n'est pas recommandé comme autre option posologique* (plutôt que l'acyclovir à raison de 400 mg TID) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour les PVVIH, *envisager* l'acyclovir à raison de 400 mg BID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Dans la population générale, l'acyclovir à raison de 800 mg DIE *n'est pas recommandé comme autre option posologique* (plutôt que 400 mg BID) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).
- Pour les PVVIH, l'acyclovir à raison de 800 mg BID *pourrait être considéré comme une autre option posologique* (plutôt que 400 mg BID) pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital (niveau de preuve scientifique insuffisant).
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir dans la population générale, *envisager* du famciclovir à raison de 250 mg BID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.
- Si besoin de recourir à une autre option que le valacyclovir pour les PVVIH, *envisager* du famciclovir à raison de 500 mg BID pour le traitement supprimeur des récurrences de l'herpès génital.

Durée du traitement

Réévaluer la pertinence du traitement supprimeur une à deux fois par année.

1. Ce régime posologique peut être moins efficace que les autres régimes d'acyclovir ou de valacyclovir en présence de récurrences fréquentes (p. ex. neuf ou plus par année).

2.5.5 Traitement des infections compliquées, disséminées ou résistantes

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

En cas d'infection sévère ou de complications (p. ex. méningite, myélite, pneumopathie, hépatite, infection disséminée), plusieurs auteurs soulignent qu'il pourrait être nécessaire d'administrer un traitement antiviral initial par voie intraveineuse (consensus professionnel selon le CNGOF) et d'hospitaliser la personne [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ces traitements dépassent toutefois le cadre du présent rapport et devraient être réalisés par ou en collaboration avec des médecins spécialistes [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018].

De même, lorsque la résistance aux antiviraux est suspectée ou confirmée, certains auteurs recommandent l'administration d'une autre thérapie ainsi qu'une prise en charge conjointe avec un médecin spécialiste en maladies infectieuses [Anon, !!! INVALID CITATION !!! [PANEL, 2023; Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021]].

2.6 Prise en charge

2.6.1 Déclaration obligatoire

Selon l'ASPC, les infections génitales et néonatales au VHS sont à déclaration obligatoire dans certaines provinces et certains territoires [ASPC, 2021]. Toutefois, au Québec, l'herpès génital ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire⁵⁹ (MADO) [SCP, 2019; MSSS, 2016].

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – DÉCLARATION OBLIGATOIRE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, le message clé suivant a été jugé pertinent concernant l'herpès génital :

- Au Québec, l'herpès génital n'est pas une maladie à déclaration obligatoire par le clinicien.

⁵⁹ Au besoin, consulter le site du MSSS : [Maladies à déclaration obligatoire et signalements en santé publique](#).

2.6.2 Intervention auprès de la personne atteinte

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Selon l'OMS, la prise en charge des personnes atteintes d'une infection transmissible sexuellement et par le sang vise plusieurs objectifs, y compris, notamment, l'administration d'un traitement, la réduction du risque de complications, la diminution de la transmission et la prévention des comportements à risque [WHO, 2021]. Ainsi, la prise en charge des personnes atteintes d'une ITSS devrait inclure les éléments suivants [WHO, 2021] :

- la documentation de l'histoire médicale et sexuelle;
- un diagnostic adéquat, qu'il soit basé sur une approche syndromique ou sur des analyses de biologie médicale;
- l'administration d'un traitement efficace, y compris de l'information sur l'adhésion;
- de l'éducation et un counseling sur l'infection et la réduction des risques;
- la promotion de services préventifs (p. ex. la prophylaxie préexposition pour le VIH, la vaccination);
- de l'encouragement à informer les partenaires sexuels;
- un suivi clinique, lorsqu'il est approprié.

De façon plus précise, chez les personnes atteintes d'ulcères génitaux, selon les différents documents retenus, les recommandations de bonne pratique relatives à la prise en charge comprennent notamment :

- l'offre de dépistage de la syphilis, du VIH, de la gonorrhée et de la chlamydiae [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018] :
 - En présence d'un épisode initial d'herpès génital survenant pendant la grossesse, le CNGOF recommande également le recours à une sérologie de dépistage du VIH (recommandation de grade B⁶⁰) ainsi qu'un dépistage pour d'autres ITSS selon le contexte (consensus professionnel selon le CNGOF) [Senat *et al.*, 2018].
- l'offre d'autres services préventifs [WHO, 2021];
- l'offre de thérapies auxiliaires, lorsque jugé pertinent.

La prise en charge de l'herpès génital repose principalement sur l'administration d'un antiviral, et les CDC soulignent par ailleurs l'importance de tenir compte de la chronicité de la maladie plutôt que de se concentrer uniquement sur le traitement des épisodes aigus de lésions génitales [Workowski *et al.*, 2021]. Ainsi, les CDC rappellent que les objectifs de traitement de l'herpès génital sont de prévenir les récurrences

⁶⁰ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

symptomatiques, d'améliorer la qualité de vie et de réduire le risque de transmission aux partenaires sexuels [Workowski *et al.*, 2021]. Certains des documents retenus précisent également que des thérapies auxiliaires peuvent être administrées aux personnes atteintes de l'herpès génital. Par exemple, chez celles qui présentent des lésions anales, des analgésiques et des laxatifs pourraient être nécessaires [Lorenz, 2022; ASPC, 2021]. L'application locale de lidocaïne (onguent à 5 %, deux à trois fois par jour), l'usage d'analgésiques (p. ex. paracétamol ou ibuprofène) ou de bains de siège (dans de l'eau tiède durant 10 à 20 minutes) ainsi que la miction sous l'eau sont notamment suggérés dans les documents retenus afin de soulager respectivement la douleur ou la dysurie [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021]. Enfin, selon certains auteurs, la rétention urinaire est possible et peut nécessiter des soins spécialisés lorsqu'elle ne disparaît pas spontanément alors que la vessie neurogène nécessite, selon l'ASHM, un cathétérisme immédiat ainsi qu'une consultation en médecine spécialisée [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021].

Chez les adolescents, l'OMS précise que l'approche doit être conviviale, et ce, afin que l'offre de service puisse être considérée comme accessible et sans jugement par ces personnes qui, toujours selon l'OMS, sont à un stade critique de leur développement [WHO, 2021].

Données et éléments contextuels

Les auteurs du *Guide québécois de dépistage des ITSS* mentionnent que d'autres mesures, outre l'administration d'un antiviral par voie orale, peuvent être utiles pour soulager les symptômes de l'herpès génital, comme des analgésiques ou des laxatifs [MSSS, 2016].

Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information tirée des documents retenus, certains professionnels de la santé précisent que la douleur associée à l'herpès génital est fréquemment observée en première ligne et peut nécessiter la prise d'analgésiques ou d'autres médicaments permettant de la soulager. Selon certaines parties prenantes, lorsqu'une personne consulte pour l'herpès génital, le moment peut être opportun pour évaluer la présence de facteurs de risque d'autres ITSS et pour offrir, au besoin, le dépistage des ITSS pour lesquelles des facteurs de risque sont présents.

2.6.2.1 Particularités de la prise en charge pendant la grossesse

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Au moment de l'accouchement, plusieurs auteurs recommandent que toutes les personnes soient questionnées sur les symptômes de l'herpès génital (y compris les symptômes prodromiques) et qu'elles soient examinées pour la recherche de lésions herpétiques [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Comme mentionné précédemment, **le risque de transmission périnatale du VHS pendant la grossesse est plus élevé en cas d'épisode primaire qu'en cas de récurrences.**

Ainsi, lorsque des lésions ou des signes suggestifs d'un épisode initial d'herpès génital sont présents (ou qu'un épisode initial est confirmé) pendant le travail, un accouchement par césarienne est recommandé par le CNGOF (grade C⁶¹ [CNGOF]) [ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018]. De même, selon certains documents, chez les personnes qui présentent un premier épisode primaire ou non primaire d'herpès génital pendant le troisième trimestre de grossesse, la césarienne pourrait être proposée, notamment en raison de la possibilité d'excrétion virale prolongée (recommandation basée principalement sur un consensus et l'opinion d'experts – Niveau C) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; ACOG, 2020]. Certains auteurs précisent que la césarienne est particulièrement recommandée lorsque des lésions génitales ou des symptômes prodromiques sont apparus au cours des six semaines précédant l'accouchement (consensus professionnel [CNGOF]) ainsi qu'en cas de rupture des membranes, et ce, idéalement dans un délai de quatre heures suivant la rupture (consensus professionnel [CNGOF]) [ASPC, 2021; Senat *et al.*, 2018]. Selon le CNGOF, il est possible de procéder à un accouchement vaginal même lorsqu'un épisode initial d'herpès génital est survenu pendant le troisième trimestre. En effet, si l'épisode initial a été adéquatement traité et qu'il n'y a aucune lésion ni aucun signe suggestif d'herpès au moment du travail, l'accouchement vaginal peut avoir lieu, pourvu qu'il survienne au moins six semaines après l'épisode d'herpès (consensus professionnel [CNGOF]) [Senat *et al.*, 2018]. Toutefois, selon le CNGOF, en cas de rupture prématurée des membranes en présence d'un épisode initial d'herpès génital, une prise en charge multidisciplinaire est requise et devrait tenir compte de l'âge gestationnel (consensus professionnel) [Senat *et al.*, 2018].

Selon plusieurs auteurs, chez les personnes qui ont une histoire d'infection au VHS, mais qui ne présentent pas de lésions actives ou de symptômes prodromiques pendant le travail, la césarienne n'est généralement pas recommandée – recommandation basée principalement sur un consensus et l'opinion d'experts – Niveau C selon l'ACOG et consensus professionnel selon le CNGOF [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Toutefois, en présence de récurrences pendant la grossesse, bien que l'incidence de l'infection néonatale soit faible, la césarienne est recommandée par certains auteurs afin de réduire le risque de transmission, et ce, notamment en raison de la sévérité de l'infection néonatale [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020]. Ainsi, chez les personnes qui présentent des lésions génitales actives ou des symptômes prodromiques (p. ex. douleur ou brûlure vulvaire) au moment de l'accouchement, la césarienne est recommandée, car ces symptômes peuvent être indicatifs d'une excrétion virale – recommandation basée sur une preuve limitée ou inconsistante – Niveau B selon l'ACOG, recommandation BII selon le Panel [Panel, 2023; SCP, 2023; ACOG, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ferreira et collaborateurs précisent que l'efficacité de la césarienne pour réduire le risque de transmission est maximale lorsqu'elle est pratiquée avant la rupture des membranes [Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Selon l'ACOG, chez les personnes parmi lesquelles le VHS a été isolé dans les sécrétions vaginales à l'accouchement, l'herpès néonatal est survenu chez 1,2 % des enfants nés par césarienne contre 7,7 % des enfants nés par voie

⁶¹ Recommandation basée sur une preuve scientifique limitée ou incohérente.

naturelle [ACOG, 2020]. Ainsi, bien que la césarienne non urgente réduise le risque d'infection pour le nouveau-né, elle ne permet pas de l'éliminer complètement [Workowski *et al.*, 2021; ACOG, 2020; SCP, 2020; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. En se basant sur un consensus professionnel, le CNGOF est plutôt d'avis qu'il n'y a pas de contre-indications à un accouchement vaginal chez les personnes qui présentent une récurrence de l'herpès génital pendant l'accouchement [Senat *et al.*, 2018].

Selon la Société canadienne de pédiatrie, une rupture des membranes prolongée ou précoce peut augmenter le risque de transmission du VHS au nouveau-né [SCP, 2020]. Des recommandations additionnelles sont disponibles sur ce sujet dans les documents publiés par l'ACOG et le CNGOF, ainsi que des recommandations relatives aux procédures effractives [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018]. En effet, comme le rappelle la Société canadienne de pédiatrie, les interventions obstétricales susceptibles de provoquer une abrasion du cuir chevelu ou une coupure de la peau du nourrisson pendant le travail et l'accouchement peuvent augmenter le risque de transmission du VHS et devraient être évitées en présence de lésions génitales [SCP, 2020].

Chez les personnes enceintes qui présentent des lésions non génitales au VHS (p. ex. lésions au fessier, sur le dos ou les cuisses), la césarienne n'est pas recommandée par l'ACOG, qui précise que ces lésions pourraient être couvertes à l'aide d'un pansement étanche, permettant ainsi à la personne de donner naissance par voie naturelle – recommandation basée principalement sur un consensus et l'opinion d'experts – Niveau C [ACOG, 2020]. Toutefois, chez ces personnes, certains auteurs recommandent de procéder à un examen minutieux à la recherche de lésions dans la région génitale [ACOG, 2020; Senat *et al.*, 2018].

Données et éléments contextuels

Selon Money et collaborateurs, auteurs du guide publié par la SOGC, chez les personnes atteintes d'un herpès génital récurrent, un traitement supprimeur à l'acyclovir ou au valacyclovir est également recommandé par la SOGC à partir de 36 semaines de grossesse (recommandation I-A) afin de réduire le risque d'excrétion virale ou de lésions cliniques au moment de l'accouchement. Les auteurs de ce guide recommandent de proposer une césarienne en présence de symptômes prodromiques ou de lésions génitales suggestives du VHS au moment de l'accouchement (recommandation II-A) ainsi que chez les personnes qui présentent un épisode initial d'herpès génital au troisième trimestre de grossesse (recommandation II-3B), puisque le risque de transmission du VHS est plus élevé lors d'un épisode primaire d'herpès génital [Money et Steben, 2017].

Perspective des parties prenantes

En présence d'antécédents d'herpès génital, le risque d'infection néonatale doit, selon les parties prenantes consultées, être discuté avec les personnes enceintes et leurs partenaires. Selon les professionnels de la santé consultés, une personne enceinte connue pour l'herpès génital est généralement suivie en première ligne sans être dirigée vers la médecine spécialisée, et une prophylaxie antivirale est prescrite à partir de

36 semaines ou plus tôt si indiquée. Au moment de l'accouchement, la personne enceinte est également questionnée sur les symptômes et signes d'herpès génital et examinée pour la recherche de lésions. En présence d'indications de césarienne (p. ex. en présence de lésions au moment de l'accouchement), la personne est alors dirigée vers la médecine spécialisée. Au contraire, s'il n'y a pas de symptômes et signes d'herpès génital (p. ex. douleurs ou lésions), l'accouchement se déroule normalement en première ligne. Selon les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux, une orientation vers la médecine spécialisée est requise lorsqu'un épisode initial survient pendant la grossesse, et ce, quel que soit le trimestre, puisqu'une césarienne est recommandée par certains guides.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – INTERVENTION AUPRÈS DE LA PERSONNE ATTEINTE

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée :

Prise en charge

- En plus de l'histoire médicale et sexuelle, d'un diagnostic et d'un traitement adéquats, la prise en charge des personnes atteintes d'herpès génital devrait intégrer les éléments suivants :
 - Un suivi adéquat;
 - La prise en charge de la douleur ou d'autres conséquences de l'infection;
 - De l'éducation et des conseils sur l'infection (voir la section sur le counseling)
 - La recherche de facteurs de risque d'autres ITSS et, au besoin, [l'offre de dépistage selon les facteurs décelés](#);
 - La promotion ou l'offre d'autres interventions préventives;
 - L'orientation de la personne vers des ressources additionnelles ou complémentaires.
- Des analgésiques peuvent être administrés pour le soulagement de la douleur.

Prise en charge clinique durant la grossesse

- Le risque d'infection néonatale devrait être discuté avec les personnes enceintes et leurs partenaires.
- Au moment de l'accouchement,
 - Toutes les personnes devraient être questionnées sur les symptômes et signes de l'herpès génital;
 - Les personnes atteintes devraient être examinées à la recherche de lésions herpétiques;
 - En présence de symptômes ou signes d'herpès génital, une césarienne devrait être pratiquée.

2.6.2.2 Counseling

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Selon l'ASHM, l'herpès génital est une maladie hautement stigmatisée et peu comprise dans la communauté. Bien que cette stigmatisation puisse être profonde, l'ASHM précise qu'elle est fréquemment basée sur de l'information erronée. Il est donc important, selon ces auteurs, de fournir de l'information sur la prévalence élevée de l'infection par le VHS dans la communauté ainsi que sur l'effet clinique généralement bénin de cette infection [ASHM et NZSHS, 2021]. Puisque les récurrences et l'excrétion virale asymptomatique sont plus fréquentes avec le VHS-2, le PANEL souligne l'importance de fournir à la personne atteinte l'information sur le type de VHS en cause, puis de lui expliquer le risque de transmission de l'infection.

Les CDC signalent que les préoccupations les plus courantes liées à l'herpès génital concernent la gravité des manifestations cliniques, l'aspect récurrent de la maladie, les relations sexuelles, la transmission aux partenaires et la capacité à donner naissance à des enfants en bonne santé [Workowski *et al.*, 2021].

Ainsi, selon la majorité des documents retenus, il est essentiel d'effectuer un counseling au moment du diagnostic d'herpès génital, et ce, afin notamment de répondre aux préoccupations cliniques et psychologiques qui y sont associées [Panel, 2023; ASHM et NZSHS, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021].

Afin d'appuyer et d'outiller les professionnels de la santé qui accomplissent cette tâche, l'Agence de la santé publique du Canada a par ailleurs élaboré un outil de counseling contenant les éléments qu'il est le plus important d'aborder avec une personne atteinte d'herpès génital [ASPC, 2019]. L'ASPC, qui précise que l'utilité du counseling pour cette maladie a été démontrée par différentes études. Elle rappelle que les professionnels de la santé ont un rôle central à jouer afin d'aider les personnes atteintes d'herpès génital à mieux comprendre ce qu'est une infection chronique et à y faire face [ASPC, 2021]. Selon certains auteurs, le counseling de soutien a pour objectifs, notamment, d'aider les

personnes atteintes ou présumément atteintes d'herpès génital à [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; ASPC, 2019]:

- Comprendre l'histoire naturelle de l'infection par le VHS, y compris la différence entre les types de virus, notamment à propos des éléments suivants :
 - La prévalence;
 - L'éventualité des épisodes récurrents :
 - Le nombre de récurrences est plus élevé avec le VHS-2.
 - L'excrétion virale asymptomatique :
 - L'excrétion virale subclinique est plus fréquente avec le VHS-2.
 - Le mode de transmission :
 - Le VHS-2 se transmet principalement par contact génitogénital;
 - Le virus peut être transmis lors des périodes d'excrétion virale asymptomatique;
 - Les inquiétudes concernant une relation actuelle peuvent être levées lorsqu'une personne apprend que la transmission peut être faite par une personne qui ignore être infectée et que les symptômes peuvent apparaître quelques jours ou quelques années après l'infection.
- Reconnaître de façon précoce les symptômes;
- Connaître et comprendre les options de traitement :
 - Le traitement supprimeur peut réduire le risque de transmission du VHS-2 et la fréquence des récurrences;
 - Le traitement épisodique permet de diminuer la durée des épisodes récurrents.
- Comprendre les facteurs de risque psychosociaux et comportementaux associés aux ITSS;
- Faire face aux problèmes psychologiques associés à l'herpès génital;
- Accéder à des ressources d'information et de soutien;
- Informer de leur infection les partenaires sexuels (actuels et futurs) et en discuter avec eux/elles;
- Comprendre les limitations des analyses de laboratoire :
 - Le dépistage systématique n'est pas recommandé;
 - La sérologie spécifique de type a des limites importantes, mais elle peut être utile dans certaines situations.

- Savoir comment réduire le risque de transmission aux partenaires :
 - L’abstinence sexuelle pendant les périodes symptomatiques (du prodrome à l’épithélialisation) peut réduire le risque de transmission;
 - L’importance de l’utilisation correcte et systématique des méthodes barrières peut réduire (sans éliminer) le risque de transmission.
- Savoir comment prévenir l’herpès néonatal :
 - Le risque est faible, sauf lorsque l’infection est acquise en fin de grossesse ou en présence de symptômes et signes au moment de l’accouchement.
- Connaître les répercussions de l’infection :
 - Le VHS-2 accroît le risque d’acquisition du VIH.

Bien que les personnes bénéficient d’un counseling initial lors de la première visite, les CDC soulignent qu’il est souvent utile de leur proposer des ressources additionnelles qui pourront les renseigner sur les aspects chroniques de la maladie lorsque l’épisode aigu se sera résorbé [Workowski *et al.*, 2021]. Enfin, il existe plusieurs outils pour assister les professionnels de la santé dans le counseling destiné aux personnes atteintes d’herpès génital, comme les sites Web de l’[Agence de la santé publique du Canada](#), des [CDC](#), de l’[American Sexual Health Association](#) ou de la [New Zealand Herpes Foundation](#), qui permettent également aux personnes atteintes de l’herpès génital d’accéder à de l’information utile sur cette infection.

Données et éléments contextuels

Au Québec, sur les sites [Info-Herpès](#) et [Sphère santé sexuelle globale](#), les personnes atteintes ou présumément atteintes de l’herpès génital peuvent accéder à de l’information sur la maladie, mais aussi à différents services comme une ligne téléphonique, une messagerie instantanée, une adresse courriel, des groupes de soutien et bien d’autres services.

Perspective des parties prenantes

Il ressort des consultations effectuées que les cliniciens pourraient bénéficier de repères sur le counseling destiné aux personnes atteintes de l’herpès génital. Une meilleure connaissance des ressources disponibles (p. ex. outils de counseling, *Info-Herpès*, ressources communautaires locales) pourrait également permettre aux professionnels de la santé de mieux soutenir les personnes qui reçoivent un diagnostic d’herpès génital et faciliter leur processus d’acceptabilité.

Selon certains professionnels de la santé, lorsqu’un individu reçoit un résultat sérologique positif sans que le diagnostic d’herpès génital ne soit confirmé par un test de détection virale, un counseling particulier devrait être effectué, dans lequel le professionnel de la santé explique, d’une part, la possibilité que le résultat positif soit réel et, d’autre part, la possibilité que le résultat obtenu soit faussement positif.

Parmi les principales préoccupations des personnes atteintes ou présumées atteintes de l'herpès génital, les parties prenantes mentionnent, notamment, la transmission. Elles sont d'avis que la connaissance des taux de transmission, des modes de transmission ainsi que de la prévalence permet de rassurer les personnes lors du counseling postdiagnostic.

La nécessité de divulguer le statut d'infection aux partenaires représente également, selon les parties prenantes consultées, une préoccupation fréquemment rencontrée, tout comme celles en lien avec la grossesse. De plus, les parties prenantes rappellent l'impact psychologique du diagnostic d'herpès génital, lequel a tendance à diminuer avec le temps, et ce, surtout lorsque les personnes bénéficient de services de soutien.

Questionnées sur leur expérience avec les usagers, certaines parties prenantes mentionnent avoir fréquemment à expliquer les différences entre un traitement épisodique et un traitement supprimeur et elles soulignent que les coûts représentent parfois un enjeu pour les personnes atteintes de l'herpès génital.

Selon certaines parties prenantes consultées, le suivi permet de rassurer la personne concernant la prise en charge de l'herpès génital et ainsi de diminuer l'anxiété associée à cette maladie. Toutefois, de l'avis des professionnels de la santé consultés, l'information fournie aux personnes lors du counseling post-test (positif) est souvent insuffisante ou incomplète. En effet, selon certaines parties prenantes, il est fréquent que des personnes consultent en clinique parce qu'elles ont reçu un résultat sérologique positif pour l'herpès génital, et ce, sans explications ni retour de la part du professionnel de la santé qui a demandé la sérologie. Ainsi, le counseling post-test serait fréquemment absent ou déficient. Certains professionnels de la santé rappellent que le counseling post-test représente un moment opportun pour faire le suivi (souvent téléphonique) lors duquel l'efficacité du traitement est vérifiée en même temps que l'état de la personne. Il est alors également possible de donner des réponses aux interrogations des personnes, le cas échéant, et de préciser qu'il est possible de revenir consulter si des interrogations supplémentaires surviennent. Toutefois, comme plusieurs personnes ont recours aux guichets d'accès à la première ligne (GAP) et n'ont pas de médecin de famille, il peut être complexe d'obtenir un tel suivi auprès d'un médecin. Les professionnels de la santé consultés rappellent ainsi que le recours aux services offerts dans les CLSC, auprès d'*Info-Herpès* ou même en pharmacie est possible pour assurer une prise en charge adéquate des personnes. L'importance de discuter, au moment du counseling, des méthodes préventives et de proposer des ressources additionnelles en cas de besoin a aussi été relevée lors des consultations.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – COUNSELING

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents pour le counseling en lien avec l'herpès génital :

- Le counseling est une composante importante de la prise en charge des personnes atteintes de l'herpès génital, puisque l'impact psychologique du diagnostic peut être considérable.
- Afin de réduire la stigmatisation, l'incompréhension, les préoccupations et la transmission, il est important d'aborder les conséquences psychologiques et l'accès à des ressources complémentaires.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – COUNSELING

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée :

- Afin de **normaliser sans banaliser**, informer /éduquer sur :
 - la prévalence élevée (10% de la population générale au Canada est séropositive pour le VHS-2)¹;
 - les symptômes, la chronicité de la maladie, l'éventualité des récurrences, l'excrétion virale asymptomatique et les différences entre le VHS-1 et le VHS-2;
 - les facteurs de risque, les méthodes préventives et l'importance de la divulgation aux partenaires;
 - le risque accru d'acquisition et de transmission du VIH;
 - le mode de transmission, et l'herpès néonatal;
 - le dépistage, y compris les limites de la sérologie spécifique de type;
 - les options de traitement, de même que la possibilité de cesser ou de changer le traitement et l'importance de prendre l'antiviral comme prescrit pendant le recours à un traitement supprimeur.

¹ En 2016, on estimait que 13 % de la population mondiale était infectée par le VHS-2 et que l'infection génitale causée par le VHS-1 touchait l'équivalent de 5 % de la population mondiale.

NOTE : pour de l'information détaillée, consulter [l'outil de counseling sur l'herpès génital](#) produit par l'ASPC.

2.6.3 Intervention auprès des partenaires

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Pour les personnes atteintes de l'herpès génital, l'ASPC rappelle que la notification aux partenaires n'est pas requise à titre de mesure de santé publique, et ce, notamment puisqu'il est difficile de déterminer si une personne est déjà infectée par le VHS et que la plupart des épisodes initiaux cliniquement évidents sont des récurrences. Toutefois, certains auteurs recommandent aux professionnels de la santé d'encourager les personnes atteintes de l'herpès génital à en informer leurs partenaires afin, notamment, que ces derniers puissent consulter, au besoin, à des fins de diagnostic et de traitement [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Selon les CDC, les partenaires des personnes qui sont atteintes de l'herpès génital symptomatique pourraient bénéficier d'une évaluation et d'un counseling. Ainsi, les partenaires symptomatiques devraient être évalués et traités de la même manière que les personnes qui sont atteintes de l'herpès génital symptomatique, alors que les partenaires asymptomatiques pourraient se voir offrir une sérologie spécifique de type [Workowski *et al.*, 2021].

Données et éléments contextuels

Les auteurs du *Guide québécois de dépistage des ITSS* considèrent comme une mesure préventive le fait d'informer les partenaires sexuels les plus récents, actuels et futurs à propos d'une infection génitale au VHS et de discuter avec eux des moyens de réduire la transmission de cette infection [MSSS, 2016]. Les auteurs de ce guide sont également d'avis que certains partenaires pourraient bénéficier d'une évaluation ou d'un counseling préventif.

Perspective des parties prenantes

En accord avec l'information tirée des documents retenus, les parties prenantes consultées dans le cadre des travaux estiment qu'il est important d'encourager les personnes atteintes de l'herpès génital à en informer leurs partenaires afin, notamment, que ces derniers puissent consulter un professionnel de la santé au besoin.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – COUNSELING

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, la recommandation suivante a été formulée :

- Encourager les personnes atteintes de l'herpès génital à en informer leurs partenaires afin, notamment, que ces derniers puissent consulter, au besoin.

2.7 Suivi

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Selon l'ASHM, revoir la personne une semaine après le début du traitement permet notamment au professionnel de la santé d'apprécier la réponse au traitement, de compléter l'examen de santé lorsque requis ainsi que de donner plus d'information sur la santé sexuelle et un counseling préventif [ASHM et NZSHS, 2021]. Toutefois, selon la majorité des documents retenus, il n'est pas nécessaire d'effectuer des analyses de laboratoire lors du suivi des personnes atteintes de l'herpès génital, sauf lorsque la résistance est suspectée ou en présence de symptômes récurrents inhabituels [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

D'après l'ASPC, il est indiqué de procéder à un suivi chez certaines populations, y compris, notamment, les personnes qui présentent des épisodes récurrents de l'herpès génital, les personnes enceintes ainsi qu'en présence d'une suspicion de pharmacorésistance [ASPC, 2021]. Sans fournir d'indications précises relatives à la fréquence du suivi, l'ASPC suggère d'encourager les personnes qui présentent des récurrences à consulter un professionnel de la santé en cas de besoin. Certains auteurs recommandent également un suivi aux personnes qui présentent une insuffisance rénale importante [Panel, 2023]. Puisque la fréquence des récurrences de l'herpès génital diminue avec le temps, la majorité des guides de pratique clinique et lignes directrices recommandent également de discuter avec la personne atteinte, généralement sur une base annuelle (ou aux six mois selon l'ASHM) de la pertinence de poursuivre un traitement supprimeur [Panel, 2023; Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021; WHO, 2021; Workowski *et al.*, 2021]. Lorsqu'un traitement supprimeur est cessé, l'OMS estime qu'il est important d'aviser les personnes concernées que le taux de récurrence peut redevenir égal au taux précédant le traitement [WHO, 2021]. Chez les personnes qui vivent avec le VIH, le Panel recommande également de réévaluer annuellement la pertinence de poursuivre un traitement supprimeur, et ce, en particulier après la reconstitution immunitaire [Panel, 2023].

Enfin, lors du suivi annuel, en plus de réévaluer le besoin d'un traitement supprimeur par rapport à un traitement épisodique, Lorenz recommande également d'évaluer le niveau de détresse psychosociale consécutive à l'herpès génital. De plus, cet auteur précise que le suivi représente un moment opportun pour discuter avec la personne de ses relations potentiellement discordantes et de l'importance de la prévention de la maladie [Lorenz, 2022].

Données et éléments contextuels

Selon la monographie canadienne de l'acyclovir, une évaluation périodique de l'état de la personne traitée est recommandée afin de déterminer si le traitement supprimeur en continu est toujours justifié [Apotex Inc., 2021]. La monographie précise également que la première récurrence consécutive à l'arrêt d'un traitement supprimeur tend à être plus sévère.

Perspective des parties prenantes

Comme mentionné précédemment, après un diagnostic initial d'herpès génital, un counseling post-test permet, en plus de vérifier l'efficacité du traitement, d'apprécier l'état de santé de la personne et de la rassurer concernant la prise en charge de l'infection afin de diminuer l'anxiété associée à cette maladie.

Questionnés sur le suivi d'une personne connue pour avoir contracté l'herpès génital, les professionnels de la santé consultés dans le cadre des travaux mentionnent plusieurs éléments. Chez une personne dont l'herpès génital est traité avec un régime posologique supprimeur, ils réévaluent généralement la pertinence de poursuivre le traitement supprimeur à raison d'une à deux fois par année. Selon l'expérience de ces professionnels, les personnes traitées sont généralement satisfaites d'un traitement supprimeur, mais il peut arriver que certaines personnes en cessent l'usage d'elles-mêmes et retournent ensuite consulter en raison de récurrences. Selon certains experts, lorsqu'un traitement supprimeur est prescrit, il est nécessaire de laisser un temps suffisant avant le suivi, et ce, afin notamment de permettre une potentielle réapparition des lésions, surtout si la fréquence initiale des épisodes est faible. Certains professionnels prescrivent également un traitement supprimeur pour une période de deux ans et ils estiment qu'un suivi aux deux ans peut être possible. Toutefois, il est rappelé que les infirmières praticiennes spécialisées ne peuvent pas prescrire un antiviral pour une durée de plus d'une année.

En accord avec les guides de pratique clinique, les parties prenantes consultées précisent qu'un suivi pourrait également être bénéfique pour les personnes qui prennent un traitement épisodique, notamment puisque ces dernières pourraient vouloir changer pour un traitement supprimeur. Enfin, il est estimé également que le suivi peut être une occasion d'évaluer les répercussions psychosexuelles de l'infection.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SUIVI

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant le suivi des personnes atteintes de l'herpès génital :

- Le suivi représente une occasion de réévaluer le niveau de détresse psychosexuelle.
- Lorsque le diagnostic est établi, il n'est pas nécessaire de refaire un prélèvement pour un TAAN, sauf en présence de symptômes récurrents inhabituels ou si la résistance est suspectée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES –SUIVI

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Le suivi des personnes non connues pour être atteintes de l'herpès génital (nouveau diagnostic) devrait comprendre :
 - un counseling post-test afin, notamment, d'apprécier l'état de la personne, la réponse au traitement et d'informer sur la chronicité de la maladie.
- Les personnes connues pour être atteintes de l'herpès génital devraient bénéficier d'un suivi annuel afin de :
 - réévaluer la pertinence de poursuivre un traitement supprimeur chez les personnes qui en font l'usage;
 - juger de l'efficacité d'un traitement épisodique chez les personnes qui en font l'usage.

2.8 Consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

On trouve dans les documents retenus quelques indications de consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté pour la prise en charge de l'herpès génital ou des conséquences qui peuvent en découler.

- Lorsqu'une résistance au traitement est suspectée ou confirmée – p. ex. en cas d'échec du traitement. Le cas échéant, la prise en charge des personnes infectées par le VHS devrait être effectuée conjointement avec un médecin spécialiste en maladies infectieuses [Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].
- En cas d'allergie au traitement antiviral [ASHM et NZSHS, 2021].
- En présence d'une infection compliquée, disséminée ou d'une atteinte du système nerveux central [Lorenz, 2022; ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021]. La rétention urinaire qui ne disparaît pas spontanément et la vessie neurogène qui nécessite un cathétérisme immédiat sont aussi des motifs d'une consultation en médecine spécialisée [ASHM et NZSHS, 2021; ASPC, 2021].
- Lorsqu'une sérologie spécifique de type est envisagée [ASHM et NZSHS, 2021].
- Chez des personnes qui vivent avec le VIH ou en présence d'une immunosuppression [ASHM et NZSHS, 2021].

- En présence d'une personne incapable d'accepter le diagnostic d'herpès génital, lorsque ce diagnostic engendre une détresse psychologique significative ou lorsqu'une personne pense avoir l'herpès génital malgré un résultat de laboratoire négatif [ASHM et NZSHS, 2021].
- Lorsque l'acquisition de l'herpès génital survient pendant la seconde moitié de la grossesse. La prise en charge devrait être faite en collaboration avec un spécialiste en médecine materno-fœtale et en maladies infectieuses [Workowski *et al.*, 2021]. De même, lorsqu'une infection disséminée survient pendant la grossesse, une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes en gynécologie-obstétrique ainsi qu'en maladies infectieuses est recommandée (consensus professionnel) par certains auteurs [Senat *et al.*, 2018].

Perspective des parties prenantes

Les parties prenantes consultées sont en accord avec certaines indications d'orientation vers la médecine spécialisée tirées des documents retenus. Elles précisent qu'en première ligne il est parfois nécessaire que la personne consulte en médecine spécialisée, mais elles rappellent que dans plusieurs situations une conversation entre le professionnel de la santé en première ligne et un spécialiste permet de clarifier la marche à suivre. Toutefois, selon les échanges, une consultation en médecine spécialisée est requise en présence d'une infection sévère, compliquée ou disséminée, lorsque la résistance aux antiviraux est suspectée, en cas d'allergie au traitement antiviral et en cas de doute quant au régime posologique à employer en présence d'une immunosuppression.

Selon les parties prenantes consultées, une personne enceinte connue pour être atteinte de l'herpès génital est généralement suivie en première ligne sans être dirigée vers la médecine spécialisée. Toutefois, selon certains experts, lorsqu'une infection primaire survient pendant la grossesse (quel que soit le moment pendant la grossesse), une consultation en médecine spécialisée devrait être effectuée, car certains guides recommandent un accouchement par césarienne. De même, en cas de récurrence au moment de l'accouchement ou près du moment de l'accouchement, une consultation en médecine spécialisée est requise, puisqu'il s'agit d'indications de césarienne.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONSULTATION EN MÉDECINE SPÉCIALISÉE OU AVEC UN COLLÈGUE EXPÉRIMENTÉ

! Ne se substitue pas au jugement clinique.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les recommandations suivantes ont été formulées :

- Une consultation en médecine spécialisée ou avec un collègue expérimenté devrait être faite :
 - En présence d'une infection sévère, compliquée ou disséminée;
 - Lorsque la résistance aux antiviraux est suspectée;
 - En cas d'allergie au traitement antiviral;
 - En cas de doute quant au régime posologique à employer en présence d'une immunosuppression;
 - Pendant la grossesse :
 - lors d'une infection primaire;
 - en présence de symptômes ou signes de l'herpès génital au moment de l'accouchement.

2.9 Interventions préventives

Information et recommandations cliniques tirées des documents retenus

Afin de lutter contre les ITSS, l'ASPC rappelle les rôles essentiels de la recherche de cas, du counseling, de la notification aux partenaires ainsi que du traitement [ASPC, 2021]. De façon plus spécifique au VHS, l'ASPC précise que le contrôle et la prévention de l'herpès génital reposent notamment sur le diagnostic précoce, l'utilisation d'une méthode barrière, le counseling ainsi qu'un traitement supprimeur [ASPC, 2021]. Selon les CDC, les couples sérodifférents chez qui l'un des partenaires a une histoire d'herpès génital causé par le VHS-2 devraient être encouragés à envisager un traitement supprimeur comme stratégie de prévention de la transmission, et ce, en combinaison avec l'utilisation constante du préservatif et l'abstinence de relations sexuelles pendant les épisodes récurrents [Workowski *et al.*, 2021]. Selon plusieurs auteurs, les personnes devraient être informées de s'abstenir de relations sexuelles en présence d'ulcérations ou de symptômes suggestifs d'un herpès génital, y compris les symptômes prodromiques, afin d'éviter de transmettre l'infection à leurs partenaires (consensus professionnel selon le CNGOF) [Lorenz, 2022; ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018]. Comme mentionné précédemment, plusieurs auteurs rappellent également que l'utilisation correcte et systématique du préservatif réduit le risque de

transmission des ITSS, en particulier de l'herpès génital (niveau de preuve LE2 selon le CNGOF) [Lorenz, 2022; Senat *et al.*, 2018]. Lorenz rappelle que, bien que le préservatif ne permette pas d'éliminer complètement le risque de transmission, il devrait être utilisé entre les épisodes d'herpès génital, puisque le VHS peut être transmis lors d'une excrétion virale asymptomatique [Lorenz, 2022]. Enfin, selon certains auteurs, la circoncision médicale masculine et volontaire pourrait réduire le risque d'infection au VHS-2 dans certaines populations et conditions particulières étudiées [Panel, 2023; Lorenz, 2022; Workowski *et al.*, 2021].

2.9.1 Particularités pendant la grossesse

L'ASPC rappelle qu'il est important d'informer les personnes enceintes des signes et des symptômes du VHS ainsi que des stratégies de réduction du risque [ASPC, 2021]. Selon certains auteurs, la prévention de l'acquisition néonatale du VHS repose à la fois sur la prévention de l'acquisition de l'herpès génital chez la mère au cours des derniers mois de la grossesse ainsi que sur l'évitement d'une exposition du nouveau-né à des lésions herpétiques et à de l'excrétion virale au moment de l'accouchement [Workowski *et al.*, 2021; Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Certains auteurs mentionnent quelques méthodes de prévention de la transmission de l'herpès génital pendant la grossesse chez une personne sans antécédent d'infection. Lorsque le partenaire d'une personne enceinte sérosensible est atteint d'herpès buccal ou génital, l'ASPC mentionne qu'il convient de conseiller l'abstinence de tout contact sexuel oral ou génital et de proposer un traitement supprimeur [ASPC, 2021]. Selon certains auteurs, les personnes qui n'ont pas d'herpès génital connu doivent être invitées à s'abstenir de tout rapport vaginal au cours du troisième trimestre avec des partenaires suspectés ou connus pour être atteints d'un herpès génital [Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. L'utilisation de méthodes barrières, comme le condom (la digue dentaire est également suggérée par l'ASPC), est aussi recommandée par plusieurs auteurs [ASPC, 2021; Workowski *et al.*, 2021; Senat *et al.*, 2018; Ema Ferreira *et al.*, 2013]. Ferreira et ses collaborateurs soulignent que l'administration d'un traitement supprimeur à un partenaire masculin souffrant d'herpès génital pourrait permettre de diminuer le risque de transmission du virus à des femmes non enceintes, sans toutefois remplacer les autres mesures préventives telles que l'abstinence et l'utilisation de méthodes barrières [Ema Ferreira *et al.*, 2013].

Afin de réduire le risque de transmission verticale de l'herpès génital pendant la grossesse chez une personne connue pour être atteinte de cette infection, le traitement antiviral est essentiel et l'accouchement par césarienne est parfois recommandé.

Selon certains auteurs, afin de prévenir la transmission postnatale, les personnes qui présentent des lésions herpétiques actives sur toute partie du corps devraient être avisées de porter une attention particulière au lavage des mains à l'eau et au savon et elles devraient faire attention lorsqu'elles prennent soin de leur nouveau-né, y compris lors de l'allaitement [Lorenz, 2022; ACOG, 2020].

2.9.2 Personnes qui vivent avec le VIH

Selon le Panel, bien que la majorité des personnes qui vivent avec le VIH soient également infectées par le VHS-1 et le VHS-2, il est important de prévenir l'infection au VHS-2 chez les personnes qui ne l'ont pas contractée [Panel, 2023]. Toujours selon le Panel, les personnes qui vivent avec le VIH et qui sont séronégatives pour le VHS-2 devraient envisager de demander à leur(s) partenaire(s) de se faire tester pour le VHS à l'aide d'une sérologie spécifique de type avant d'avoir une relation sexuelle (recommandation BII), puisqu'un risque de transmission réduit a été observé lorsque le statut VHS-2 était précisé chez des couples (hétérosexuels et négatifs pour le VIH) sérodiscordants pour le VHS-2 [Panel, 2023]. Le Panel recommande également fortement l'utilisation du préservatif (recommandation AIII⁶²) chez les PVVIH afin de réduire le risque de transmission du VHS-2, et l'abstinence lorsque des lésions herpétiques génitales ou orolabiales sont présentes (recommandation AII⁶³) [Panel, 2023]. Toutefois, selon le Panel, chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHS-2 qui ne reçoivent pas une thérapie antirétrovirale, l'usage d'un traitement supprimeur est inefficace pour prévenir la transmission de l'herpès génital. Il n'est donc pas recommandé à cette fin (recommandation AI⁶⁴) [Panel, 2023]. Enfin, l'usage prophylactique d'un médicament antiviral dans le but de prévenir l'infection primaire par le VHS n'est pas recommandé (recommandation AIII⁶²) par le Panel, tout comme la circoncision volontaire (recommandation AIII⁶²), laquelle n'a pas été étudiée chez cette population [Panel, 2023].

Données et éléments contextuels

Selon le *Guide québécois de dépistage des ITSS*, plusieurs mesures permettent de diminuer le risque de transmission de l'herpès génital d'une personne infectée à une personne non infectée [MSSS, 2016]. Ces mesures incluent notamment : l'abstinence de relations sexuelles dès l'apparition des symptômes prodromiques et jusqu'à la guérison complète des lésions; l'usage du condom ou d'un carré de latex avec tous les partenaires pour les relations sexuelles vaginales, anales ou orogénitales; la prise d'un traitement antiviral supprimeur lorsqu'il est indiqué et le fait d'informer d'une grossesse son médecin, sa sage-femme ou son infirmière praticienne spécialisée (chez la personne infectée ou chez son partenaire) [MSSS, 2016].

Enfin, chez les adolescents, la Société canadienne de pédiatrie rappelle aux professionnels de la santé que toute visite médicale représente une occasion d'évaluer les ITSS [SCP, 2019].

⁶² AIII : forte recommandation pour l'énoncé, basée sur de l'opinion d'experts.

⁶³ AII : forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais sans répartition aléatoire bien conçus ou des études de cohortes observationnelles avec des résultats cliniques à long terme.

⁶⁴ AI : forte recommandation en faveur de l'énoncé, appuyée par un ou plusieurs essais cliniques à répartition aléatoire avec des résultats cliniques et/ou des paramètres de laboratoire validés.

Perspective des parties prenantes

Questionnées sur les mesures préventives relatives à l'herpès génital et aux ITSS, les parties prenantes consultées sont en accord avec l'information tirée des documents retenus ainsi qu'avec le contenu du *Guide québécois de dépistage des ITSS*.

Selon quelques consultations effectuées pour mieux comprendre les enjeux rencontrés en milieu carcéral chez les personnes atteintes ou présumément atteintes d'herpès génital, le traitement est généralement accessible. À titre d'exemple, lorsqu'une personne a besoin de médication en cas de poussées fréquentes, un traitement supprimeur pourra lui être administré tous les jours. Toutefois, dans ce milieu, l'accès aux méthodes préventives représenterait un enjeu de prévention important.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – MESURES PRÉVENTIVES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les messages clés suivants ont été jugés pertinents concernant les mesures préventives :

Prévention de l'herpès génital

- Le risque de transmission de l'herpès génital à une personne non infectée peut être diminué, notamment avec
 - Un traitement
 - Un traitement supprimeur permet de réduire de risque de transmission
 - Des méthodes barrières
 - L'utilisation correcte et systématique du condom pour toutes les relations sexuelles vaginales, anales ou orogénitales
 - L'abstinence
 - Dès l'apparition des symptômes prodromiques
 - Jusqu'à la guérison complète des lésions

Prévention des ITSS

- Lorsqu'une personne consulte, notamment pour une ITSS, pour la contraception ou dans le cas d'un examen clinique préventif, l'équipe clinique devrait :
 - Rechercher les facteurs de risque pour les ITSS et dépister selon les indications, puisque plusieurs personnes sont asymptomatiques et ignorent qu'elles sont infectées :

- [Estimation du risque associé aux activités sexuelles](#)
- [ITSS à rechercher selon les facteurs de risque décelés](#)
- Procéder à la vaccination selon les normes en vigueur :
 - [Protocole d'immunisation du Québec](#)
 - [Vaccination et ITSS](#)
- Au besoin, consulter les différents outils du MSSS associés à la [Prévention clinique des ITSS](#)

Ressources additionnelles d'information et de soutien

- Le service [Info-Santé](#) 811
- Le site [Info-Herpès](#) pour du soutien et de l'information en lien avec le VHS
- Le site [Sphère santé sexuelle globale](#) pour des services en santé sexuelle (région de Laval)
- Des services de soutien psychologique

FORCES ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend plusieurs recherches systématiques de la littérature scientifique et grise ainsi qu'une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques. Afin d'appuyer les recommandations repérées par la revue systématique des guides de pratique clinique et lignes directrices, une revue systématique des essais cliniques à répartition aléatoire a également été effectuée. L'objectif de celle-ci était de déterminer le niveau de preuve scientifique (approche GRADE) associé à chaque résultat clinique jugé pertinent pour évaluer l'efficacité des régimes posologiques qui favorisent l'adhésion au traitement et qui permettent de traiter des populations particulières. De plus, les données sur les volumes des analyses de biologie médicale ont été consultées afin de broser un portrait de leur utilisation dans le contexte québécois. Enfin, la méthodologie de ces travaux comprend également une consultation des parties prenantes engagées dans la prise en charge des personnes atteintes de l'herpès génital.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir les éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, y compris la médecine familiale, la microbiologie-infectiologie, l'obstétrique, la pharmacie et les soins infirmiers. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation du rapport par des lectrices externes (deux microbiologistes-infectiologues et une obstétricienne) a permis de vérifier en amont de leur publication la clarté et l'utilité des outils, ainsi que de soulever des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations contenues dans les outils cliniques. Des consultations ponctuelles auprès de professionnelles de la santé exerçant dans le domaine carcéral ou au sein de projets collaboratifs qui offrent des services aux personnes atteintes de l'herpès génital ont également été effectuées en cours de projet. Afin de s'assurer que les outils cliniques découlant des travaux sont clairs, utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels qui interviennent en première ligne dans divers milieux ont aussi été consultés. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à la validation externe des travaux couvrent différentes régions sociosanitaires, y compris Montréal, la Capitale-Nationale, l'Estrie et le Nunavik.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, des limites doivent toutefois être signalées. Parmi les guides de pratique clinique retenus pour réaliser les travaux, certains ne contenaient qu'une quantité limitée de recommandations ciblant un aspect isolé des questions d'évaluation ou une population particulière. De plus, selon la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II), la rigueur du processus d'élaboration de certains guides est inférieure à 70 %, et très peu de documents présentent une évaluation des forces et des limites de la preuve scientifique en appui aux recommandations élaborées. Par ailleurs, bien que les guides retenus aient été publiés au cours des cinq dernières années, il est fréquemment difficile d'identifier la

preuve (les études primaires, par exemple) sur laquelle ces recommandations sont basées.

Même si l'INESSS a procédé à une évaluation et une appréciation des données scientifiques des études primaires sur l'efficacité de certains traitements antiviraux, pour plusieurs régimes posologiques recommandés dans les guides de pratique clinique, le niveau de preuve scientifique a été jugé relativement faible par l'équipe de projet. De plus, dans les études retenues concernant le traitement de l'herpès génital, plusieurs variables, telles que le type d'analyse de laboratoire employée, le caractère subjectif des symptômes rapportés par les participants, la subjectivité de l'appréciation clinique de l'évolution des lésions ou les caractéristiques des personnes atteintes ont pu influencer sur les résultats. De plus, les caractéristiques des participants ne permettent parfois pas de généraliser l'usage d'un régime posologique à l'ensemble de la population.

Rappelons également que les personnes qui vivent avec le VIH font partie d'un groupe hétérogène composé d'individus dont la fonction immunitaire peut être contrôlée ou compromise. Dans les études retenues, on trouve une grande variété de critères de sélection et de niveaux d'immunosuppression des participants à l'entrée dans l'étude. Ainsi, bien que les guides de pratique destinés à cette population recommandent parfois des régimes posologiques dans lesquels les doses ou la durée de traitement sont plus importantes que pour la population générale, selon certaines parties prenantes consultées lors des travaux, cette pratique pourrait être exagérée chez les personnes en thérapie antirétrovirale et dont l'immunité est restaurée ou chez celles qui ne présentent pas d'immunosuppression.

Par ailleurs, étant donné le nombre important de régimes posologiques recommandés, l'INESSS a limité son évaluation aux données provenant d'études cliniques à répartition aléatoire ainsi qu'à des paramètres précis de l'efficacité. Les paramètres relatifs à l'innocuité n'ont donc pas été évalués, mais les effets indésirables des antiviraux sont relativement rares et bien connus des professionnels de la santé. La durée des traitements recommandés dans le cadre des présents travaux est hautement variable, mais elle est basée principalement sur les données provenant des études primaires et sur les recommandations des guides de pratique clinique, et appuyée par les parties prenantes consultées. Toutefois, en raison, notamment, de la variation interindividuelle, de l'immunité spécifique contre le VHS et, possiblement, de la pathogénicité des souches virales, la durée des traitements pourrait varier légèrement par rapport aux recommandations formulées dans le cadre des travaux, et ce, selon le jugement clinique. Toutefois, il est important de préciser que, dans les études répertoriées, les différents régimes posologiques n'ont pas nécessairement été comparés pour des durées de traitement similaires.

Lors des travaux, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée concernant l'application des recommandations de traitements ou des analyses de laboratoire. Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de

risques associés, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé de la première et de la deuxième ligne, la perspective des personnes atteintes de l'herpès génital n'a pas été colligée, ni celle des citoyens. Enfin, la perspective des ordres, fédérations et associations professionnelles, par le biais d'un comité de suivi, n'a pas été recueillie dans le cadre de ces travaux.

CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Dans le cadre des travaux, l'ensemble des considérations cliniques et des recommandations tirées de la revue systématique des guides de pratique clinique et des lignes directrices a été relevé, et ce, dans l'optique de soutenir la première et la deuxième ligne pour l'usage optimal des antiviraux et la prise en charge des personnes atteintes de l'herpès génital. Les principaux enjeux reconnus dans le cadre des travaux sont décrits ci-dessous:

Des contraintes pour le suivi d'une infection chronique

Certains enjeux organisationnels ont été identifiés lors de ces travaux, notamment concernant le suivi. En effet, l'infection génitale par le VHS nécessite un suivi important pour examiner la chronicité de la maladie. Toutefois, comme plusieurs personnes ont recours aux GAP et n'ont pas de médecin de famille, il peut être complexe d'obtenir un tel suivi auprès d'un médecin. Les professionnels de la santé consultés rappellent ainsi que le recours aux services offerts dans les CLSC, auprès d'*Info-Herpès* ou même en pharmacie, est possible pour assurer la prise en charge adéquate des personnes. Bien qu'un suivi annuel soit préconisé chez les personnes qui sont en thérapie antivirale suppressive, un suivi aux deux ans pourrait être possible. Toutefois, les infirmières praticiennes spécialisées ne peuvent pas prescrire un antiviral pour une durée de plus d'une année.

Un accès variable à des mesures préventives en centres de détention

Il ressort des consultations que l'accès facilité à des mesures préventives telles que le condom ou la digue dentaire demeure variable et parfois lacunaire dans certains centres de détention provinciaux. Or, la prévention de la transmission est un point important de la lutte contre les ITSS, y compris contre l'herpès génital.

Des outils cliniques complémentaires à l'échelle du réseau

Il existe peu de documents publiés au Québec sur la prise en charge des personnes atteintes de l'herpès génital. Lors de la mise à jour du guide d'usage optimal de l'INESSS, les documents et outils complémentaires publiés, notamment, par le ministère de la Santé et des Services sociaux, l'Institut national de santé publique du Québec et l'Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec ont été consultés, même s'ils dataient de près de 10 ans, afin d'harmoniser les recommandations à travers le réseau et de rappeler certains messages importants qui ne se trouvaient pas dans la version antérieure du guide d'usage optimal.

Mieux informer sur la sérologie spécifique de type pour en réduire l'usage inapproprié

Depuis 2012, des changements dans les analyses de laboratoire disponibles pour établir le diagnostic de l'herpès génital ont été observés. Dans le cadre des travaux, le volume des analyses de biologie médicale a été colligé pour les cinq derniers exercices financiers, et les résultats ont été comparés aux recommandations des lignes directrices et guides de pratique clinique publiés par d'autres organisations ainsi qu'aux éléments contextuels propres au Québec. Le guide d'usage optimal mis à jour permet notamment de mieux refléter la disponibilité actuelle des analyses de biologie médicale au Québec ainsi que de mieux baliser l'utilisation de certains tests. En effet, l'Institut a fait le choix de rappeler les limites importantes de la sérologie spécifique de type afin de mieux outiller les professionnels de la santé dans l'optique de réduire l'usage non cliniquement pertinent de cette analyse.

Des régimes posologiques efficaces dont la fréquence d'administration est réduite

Bien qu'il n'y ait actuellement que trois antiviraux indiqués pour le traitement de l'herpès génital, il existe de nombreux régimes posologiques recommandés, notamment parce que les traitements varient en fonction des caractéristiques des personnes à traiter, de leurs préférences ainsi que du type d'épisode en cause. Lors de la mise à jour du guide d'usage optimal, les régimes posologiques dont l'efficacité est reconnue et pour lesquels la fréquence d'administration est faible ont été recherchés et priorisés, et ce, afin, notamment, de favoriser un usage optimal des antiviraux et de faciliter l'adhésion au traitement. De plus, des repères ont été ajoutés pour mieux accompagner les professionnels de la santé concernant les options de traitement à proposer aux personnes atteintes de l'herpès génital et de faciliter la prise de décision partagée.

Des traitements adaptés à différentes populations

L'Institut a fait le choix, lors de la mise à jour du guide d'usage optimal, de rechercher et d'ajouter les traitements recommandés pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que pour les personnes qui vivent avec le VIH. Étant donné la prévalence relativement élevée de l'herpès génital, ces recommandations pourraient permettre de mieux soutenir les professionnels de la santé et faciliter la prise en charge de ces populations.

Des repères et outils pour guider le counseling et réduire l'impact psychosexuel consécutif à un diagnostic d'herpès génital

Le counseling est une composante importante de la prise en charge des personnes atteintes de l'herpès génital, puisque l'impact psychologique du diagnostic peut être considérable. Les consultations menées dans le cadre des travaux indiquent que le counseling est fréquemment déficient et que les personnes nouvellement diagnostiquées sont parfois laissées sans ressources de soutien. Afin de réduire la stigmatisation, l'incompréhension, les préoccupations et la transmission, une liste des principaux points à aborder lors du counseling a été dressée. Incluse dans le guide d'usage optimal, cette liste propose des repères pour soutenir les professionnels de la santé à cette étape

importante de la prise en charge, qui vise notamment à normaliser l'infection sans toutefois la banaliser.

À terme, les changements et l'harmonisation de la pratique qui pourraient résulter de ces travaux dépendront toutefois :

- de la diffusion du guide d'usage optimal découlant des travaux;
- de l'adhésion aux changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de la promotion de l'outil par les directions de santé publique au sein du réseau.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ce guide selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, les changements significatifs dans les documents contextuels complémentaires publiés, notamment, par le MSSS ou l'INSPQ ainsi que les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

ANNEXE I

Présentation clinique de l'herpès génital

Tableau I-1 Présentation clinique et diagnostics différentiels de l'herpès génital

Manifestations cliniques	Épisode initial	Épisode récurrent
Lésions anogénitales ▪ Papules, vésicules, pustules ou ulcères ▪ Base érythémateuse ▪ Douloureuses	▪ Bilatérales ▪ Assez diffuses	▪ Unilatérales, habituellement au même site anatomique ▪ Peuvent être moins nombreuses et moins répandues
Symptômes systémiques (fièvre, myalgies, malaise, céphalées)	▪ Fréquents	▪ Peu ou pas présents
Adénopathies inguinales	▪ Fréquentes	▪ Peu fréquentes
Prodrome sensoriel, quelques minutes à 1 ou 2 jours avant l'apparition des lésions, démangeaisons, brûlures locales, picotements	▪ Possible	▪ Fréquent
Durée moyenne des symptômes sans traitement	▪ 15 à 20 jours	▪ 9 à 15 jours
Caractéristiques cliniques	VHS-1	VHS-2
Excrétion virale subclinique intermittente	▪ Diminue rapidement	▪ Fréquente
Fréquence des récurrences (proportion de personnes qui présentent des récurrences au cours de la 1 ^{re} année) La fréquence des récurrences diminue avec le temps	▪ 20 % à 50 %	▪ 70 % à 90 %
Diagnostics différentiels (liste non exhaustive)		
▪ ITSS : syphilis, lymphogranulomatose vénérienne, chancre mou, granulome inguinal (donovanose), Mpox. ▪ Autres : infections non transmissibles sexuellement, traumatismes, carcinome, aphtes, éruptions cutanées d'origine médicamenteuse, maladie de Behçet, etc.		

ANNEXE II

Méthodologie détaillée

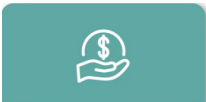
La méthodologie proposée pour réaliser ces travaux respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter pour élaborer des recommandations sur la démarche clinique, la conduite thérapeutique, le suivi et l'orientation vers la médecine spécialisée, et ce, de façon à couvrir les dimensions clinique⁶⁶ et populationnelle⁶⁵ de [l'Énoncé de principes](#). Les autres aspects considérés dans les travaux à l'égard des dimensions organisationnelle^{65, 67}, économique⁶⁸ et socioculturelle⁶⁹, associées aux interventions ciblées, mais qui n'ont pas fait l'objet de questions d'évaluation, sont décrits ci-dessous.

Tableau II-1 Autres aspects ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur

DIMENSION	ASPECTS CONSIDÉRÉS DANS LES TRAVAUX
 <u>Populationnelle</u> ⁶⁵	Prévalence Proportion des infections génitales herpétiques dans la population générale âgée de 14 ans et plus et chez les personnes enceintes, de même que des infections herpétiques néonatales au Québec et au Canada Problématique de santé – Questions d'évaluation ▪ physiopathologie ▪ facteurs de risque ▪ tableau clinique, complications et pronostic Répercussions psychosexuelles pour la personne et son ou ses partenaires Capacité à joindre les populations ciblées et ampleur des besoins de santé non comblés sur le plan de l'accès ▪ aux analyses de biologie médicale ▪ aux traitements ▪ au suivi
 <u>Clinique</u> ⁶⁶	Efficacité des régimes posologiques – Question d'évaluation Modalités de pratique clinique – Question d'évaluation

⁶⁵ Contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être de la population dans un souci d'équité.

⁶⁶ Améliorer la santé et le bien-être des usagers et usagères.

DIMENSION	ASPECTS CONSIDÉRÉS DANS LES TRAVAUX
 Organisationnelle ⁶⁷	Capacité du réseau Barrières, enjeux, facilitateurs Place des interventions dans le parcours de soins et admissibilité
 Économique ⁶⁸	Coûts unitaires des traitements et coût estimé par traitement Volume des analyses de biologie médicale propres à l'herpès génital entre 2019 et 2024 et le coût annuel moyen
 Socioculturelle ⁶⁹	Critère d'accès ou de remboursement des traitements au Québec Position et priorités du Québec concernant l'herpès génital

Les différentes sources d'information utilisées pour répondre à chacune des questions d'évaluation sont résumées dans le [tableau II-2](#).

Tableau II-2 Sources d'information et type de revue pour documenter les questions d'évaluation et les aspects ciblés par dimension en soutien au jugement de valeur

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE	Dimension SOCIOCULTURELLE
Données scientifiques, information, positions et recommandations	Revue systématique d'études primaires ou de revues systématiques publiées, essai clinique à répartition aléatoire		RS			
	Documents d'agences réglementaires (p. ex. FDA, EMA, MHRA, TGA), d'agences d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes, d'agences ou d'instituts de santé publique, de ministères, départements ou instituts de santé, des lignes directrices, des positions institutionnelles, des recommandations cliniques, organisationnelles, institutionnelles ou stratégiques	RN	RS			
	Ouvrages de référence médicaux, sources tertiaires en pharmacologie		C			
Données et	Listes de médicaments de la RAMQ, critères et codification, médicaments d'exception,		X		X	X

⁶⁷ S'insérer dans le contexte organisationnel des soins et services d'une façon qui contribue à renforcer le système de santé et de services sociaux.

⁶⁸ Optimiser l'utilisation des ressources pour leur gestion responsable et durable.

⁶⁹ S'insérer dans le contexte de la société québécoise d'une façon qui favorise son évolution vers le bien commun.

Source d'information selon la méthodologie planifiée		Dimension POPULATIONNELLE	Dimension CLINIQUE	Dimension ORGANISATIONNELLE	Dimension ÉCONOMIQUE	Dimension SOCIOCULTURELLE
	monographies et documents d'agences réglementaires canadiennes (Santé Canada, Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale					
	Documents de ministères et d'organismes gouvernementaux et paragouvernementaux, d'agences ou instituts de santé publique du Québec (INSPQ, LSPQ) et du Canada (ASPC), établissements du réseau de la santé et des services sociaux du Québec, Légis Québec, ordres, fédérations et associations professionnelles, INESSS	X	X	X	X	X
	Données clinico-administratives québécoises, données provenant de fichiers ou de registres du MSSS ou de l'INSPQ, données et statistiques en santé publiées par d'autres organismes québécois / canadiens (p. ex. ISQ)	X			X	
Perspectives parties prenantes	Consultation des parties prenantes ²	X	X	X	X	X

Abréviations et acronymes : ACM : Agence canadienne des médicaments; ASPC : Agence de santé publique du Canada; C : sources servant davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes; EMA : Agence européenne des médicaments; FDA : Food and Drug Administration; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec; ISQ : Institut de la statistique du Québec; LSPQ : Laboratoire de santé publique du Québec; MADO : Maladie à déclaration obligatoire; MSSS : ministère de la Santé et des Services sociaux; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RN : revue narrative; RS : revue systématique; UETMIS : Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé; X : Source analysée et considérée dans la triangulation des données et la formulation de recommandations.

1. Les parties prenantes incluent le comité consultatif, les lecteurs externes, les futurs utilisateurs ainsi que les informateurs clés consultés de façon ponctuelle.

Méthodes de synthèse de l'information, des positions et des recommandations cliniques ainsi que des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Revue systématique de la littérature^{70, 71}.

Source de données et stratégie de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été mené par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe de projet. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase, EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials) ont été interrogées en juillet 2023 en tenant compte des concepts suivants : les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français de 2018 à 2023 et la stratégie ciblait principalement des guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques. Une vigie informationnelle ciblée de cette littérature a été effectuée jusqu'en juin 2024.

D'autres sources spécialisées, dont des sources de littérature grise, ont été consultées : sites Web d'agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux; registres d'essais cliniques; sites Web d'organismes gouvernementaux, d'associations professionnelles et de sociétés savantes. Seuls les documents de pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques dont le réseau de la santé et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Canada ou une population similaire ont été consultés (États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Royaume-Uni, Écosse). Advenant l'annonce sur un site Web qu'une mise à jour d'un document retenu est en cours, l'organisation concernée a été contactée pour connaître l'horizon temporel de la nouvelle publication.

Une recherche spécifique a aussi été effectuée au moyen du moteur de recherche Google et Google Scholar par un professionnel scientifique qui a employé les mots clés suivants : *ITSS, herpès génital, VHS, guide de pratique clinique, recommandations et sexually transmitted infections (STI), herpes, HSV, guideline, guidance*. Les deux premières pages Web de la recherche ont été considérées.

Des références sur les bonnes pratiques de prescription en pédiatrie ou encore sur l'utilisation judicieuse d'analyses de biologie médicale ou d'examens paracliniques (p. ex. [Choosing wisely, INSPQ](#)) ont été consultées.

⁷⁰ Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol*. 2019 Apr;108:64-76.

⁷¹ Lunny C, Ramasubbu C, Puil L, Liu T, Gerrish S, Salzwedel DM, et al. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. *PLoS One* 2021;16(4):e0250356.

Des ouvrages de références médicales (p. ex. [Manuel Merck](#)) et des sources tertiaires en pharmacologie (p. ex. [Johns Hopkins guides](#), [LiverTox](#), [COVID-19-druginteractions](#)) ont aussi été consultés, de même que des ouvrages de référence portant sur la grossesse et l'allaitement (p. ex. *Grossesse et allaitement : guide thérapeutique*) [Ema Ferreira et al., 2013].

Les rapports d'unités d'évaluation des technologies de la santé (UETMIS) d'établissements québécois ont aussi été consultés pour repérer toutes revues systématiques qui répondraient à une des questions d'évaluation.

Enfin, les méthodes de recherche suivantes ont également été appliquées : recherche par références, recherche manuelle de références auprès d'experts, dans des bibliographies ou dans les tables des matières de revues. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. La stratégie employée pour les bases de données bibliographiques ainsi que les autres sources consultées sont présentées dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a élaboré, en collaboration avec les professionnelles scientifiques, la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus a été itératif afin d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature a été documentée par le conseiller en information scientifique.

Repérage de nouveaux documents ou études primaires pour clarifier une information complémentaire

Des recherches de documents additionnels servant à clarifier des questions complémentaires ont été requises au cours du projet, après consultation avec les parties prenantes, notamment puisque les régimes posologiques n'étaient pas suffisamment documentés dans le cadre de la revue systématique des documents présentant des recommandations ou de l'information clinique. Une nouvelle stratégie de recherche spécifique à cet élément a été élaborée.

Ainsi, les bases de données bibliographiques ont été interrogées une nouvelle fois en décembre 2023 en tenant compte des précisions suivantes : aucune limite n'a été appliquée ni pour les dates de publication ni pour les types d'études, seuls les documents en anglais et en français ont été retenus et la stratégie ciblait principalement des essais cliniques à répartition aléatoire.

Processus de mise à jour du repérage de la littérature et vigie informationnelle

Les principaux sites Web d'agences d'évaluation, de santé publique ou réglementaire ou encore de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec le thème des travaux ont été consultés au cours du mois précédant la validation externe (lecture externe et consultation de futurs utilisateurs) pour repérer de nouveaux documents ou des mises à jour de documents retenus.

Critères et processus de sélection de la littérature

Les critères de sélection de la littérature pour répondre aux questions d'évaluation ont été choisis selon :

- les éléments du modèle PIPHO (population, interventions d'intérêt [aspects à documenter], professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcome* – dépistage, diagnostic, traitement, suivi] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]), pour les documents avec des repères cliniques, des positions et recommandations cliniques, de santé publique, organisationnelles ou stratégiques, de même que des appels à l'action.
- le modèle PICO (population cible/problématique; intervention/exposition/ enjeu; comparateur/comparaison/corrélation; résultats visés/paramètres d'intérêt [*outcomes*], pour la question sur l'efficacité.

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous (Tableaux [II-3](#) et [II-4](#)).

Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des études.

La sélection a ensuite été effectuée par lecture des titres et résumés (première sélection) puis des textes intégraux (deuxième sélection). En cas de divergence d'opinions, l'avis d'une troisième personne a été demandé. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse, sauf dans le cas de mises à jour partielles impliquant qu'une version antérieure du document était encore valide.

La raison d'une exclusion lors de la deuxième sélection a été inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA, illustrant le processus de sélection des documents, a été dressé [Moher *et al.*, 2009] et il est présenté dans le document *Annexes complémentaires* [INESSS, 2024].

Tableau II-3 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents avec recommandations (dimension clinique)

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personne de 14 ans ou plus atteinte ou présumément atteinte d'herpès génital (asymptomatique, épisode initial, épisodes récurrents fréquents ou peu fréquents)
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	Démarche diagnostique - Facteurs de risque, y compris les facteurs de risque de complication - Manifestations cliniques (symptômes et signes, atteintes) - L'exclusion des diagnostics différentiels ou concomitants - Les analyses et examens à effectuer - Les autres éléments à considérer (p. ex. antécédents médicaux, histoire) Modalités de pratique - Les indications et les particularités liées au dépistage - Les indications de traitement - Les traitements pharmacologiques (antiviraux) de l'herpès génital, y compris les modalités d'usage selon le type d'épisode et la fréquence des récurrences (posologie, voie d'administration, ajustements, durée), les contre-indications, les précautions et les effets indésirables - Les critères d'arrêt du traitement - Les caractéristiques relatives aux populations particulières (p. ex. grossesse, allaitement ou personnes qui vivent avec le VIH) - Le suivi, y compris les interventions auprès de la personne atteinte et de ses partenaires, l'information à transmettre (y compris le counseling) et les situations requérant une consultation en médecine spécialisée
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	Professionnels de la santé (principalement en première ligne)
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOMES)	Guider la démarche diagnostique, la conduite thérapeutique, le suivi et la décision de prendre en charge la personne, l'hospitaliser ou l'orienter vers la médecine spécialisée
CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (health care setting and context)	- Première ligne : cliniques médicales, GMF-UMF, cliniques de soins infirmiers, guichet d'accès à la première ligne, cliniques privées, pharmacies, centres hospitaliers, centres d'hébergement et autres milieux de soins où les personnes qui présentent des symptômes de l'herpès génital peuvent se présenter (p. ex. CISSS, CIUSSS). - Services spécialisés
TYPE DE PUBLICATION	- Guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques - Ouvrage de référence en médecine et en pharmacologie pour des repères cliniques peu présents dans les autres documents

ANNÉE DE PUBLICATION	Janvier 2018 à juillet 2023
Critères d'exclusion	
POPULATION	- Herpès néonatal et personnes de moins de 14 ans - Personnes qui présentent une immunosuppression (autre qu'en raison du VIH)
INTERVENTION	- Technologies dans les points de services (<i>point of care tests</i>) - Dépistage et traitements pharmacologiques (antiviraux) en raison d'une immunosuppression - Traitements pharmacologiques de l'herpès labial et de l'herpès oculaire - Traitements pharmacologiques des complications liées à l'herpès génital
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document avec recommandations dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de l'outil d'évaluation AGREE II (<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>), à moins qu'il n'y ait pas d'autres documents de meilleure qualité méthodologique disponible pour répondre à la question d'évaluation (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention à considérer dans les travaux) ou si le document provient d'une société savante canadienne
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	- Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec - Contexte de la COVID-19
TYPE DE PUBLICATION	- Revue systématique avec ou sans méta-analyse et sans recommandations - Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires - Documents dont les recommandations sont basées sur des guides ou lignes directrices obsolètes (publiés en deçà de 2018 et dont des mises à jour sont disponibles).

Tableau II-4 Critères d'inclusion et d'exclusion des études primaires

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personnes de 14 ans ou plus (y compris les personnes qui vivent avec le VIH ainsi que les personnes enceintes ou qui allaitent) atteintes ou présumées atteintes de l'herpès génital (asymptomatique, épisode initial, épisodes récurrents fréquents ou peu fréquents, complications)
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	Traitement antiviral (administration par voie orale d'acyclovir, de valacyclovir ou de famciclovir) d'un épisode initial ou de récurrences de l'herpès génital (traitement épisodique ou supprimeur)
COMPARATEUR	Placébo, absence de traitement ou l'une des interventions d'intérêt
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOME)	- Efficacité : - Guérison des lésions - Excrétion virale - Durée et sévérité de l'épisode (y compris les symptômes) - Récurrences (pour un traitement supprimeur) - Transmission
TYPE DE PUBLICATION	Études cliniques à répartition aléatoire (ECRA)
ANNÉE DE PUBLICATION	Aucune limite de temps
Critères d'exclusion	
POPULATION	- Personnes dont le système immunitaire est compromis en raison d'un cancer ou d'une transplantation - Personnes qui ne savent pas qu'elles sont atteintes de l'herpès génital - Infections compliquées ou résistantes
INTERVENTION D'INTÉRÊT	- Traitement antiviral reconnu (recommandé dans le GUO de l'INESSS en 2012) - Traitement antiviral sans avantage (fréquence d'administration égale ou supérieure) par rapport à un traitement reconnu
OBJECTIFS CLINIQUES	Innocuité (effets indésirables)
TYPE DE PUBLICATION	- Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence - Documents contenant des recommandations - Revue narratives - Études de cas, études qualitatives - Revue systématiques, y compris les méta-analyses - ECRA à bras croisés

Extraction

L'extraction de l'information, des recommandations cliniques, des caractéristiques des études retenues et des données scientifiques a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Aucune extraction des recommandations n'a été effectuée lorsque les auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations dont les GPC étaient déjà retenus. Les extractions ont été vérifiées par un deuxième professionnel.

Évaluation de la qualité méthodologique

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide des outils d'évaluation énumérés ci-dessous. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne, si nécessaire.

Les guides de pratique clinique ont été évalués à l'aide de la grille *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE II) [Brouwers *et al.*, 2010]. Tous les guides de pratique clinique ont été évalués de façon indépendante par deux professionnels.

Les études cliniques à répartition aléatoire retenues ont été évaluées avec l'outil RoB 2 [Sterne *et al.*, 2019]. Toutes les études ont été évaluées par un professionnel, et 50 % d'entre elles ont été évaluées de façon indépendante par un second professionnel.

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicale ou des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée.

Analyse et synthèse

Une analyse a été effectuée par un professionnel scientifique pour repérer les similarités et les différences entre les informations, les recommandations, les caractéristiques des études et les données scientifiques recensées qui ont ensuite été résumées dans une synthèse narrative, et ce, en tenant compte de la qualité méthodologique des documents et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. L'analyse et la synthèse ont été validées par une deuxième personne. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations ont été précisées lorsque disponibles.

Appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres d'intérêt reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux. L'outil GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) a été utilisé pour évaluer le niveau

d'appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt [Atkins *et al.*, 2004]. Cette appréciation a été réalisée indépendamment par deux professionnels scientifiques. À défaut d'un consensus, l'avis d'une troisième personne a été sollicité. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit très faible⁷², faible⁷³, modéré⁷⁴ ou élevé⁷⁵. Ce niveau reflète l'intégration des résultats d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats.

Méthode de synthèse des données et éléments contextuels

Les éléments contextuels peuvent, entre autres, inclure des : lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques élaborés par des établissements québécois, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada.

Lois, règlements, normes, programmes, plans d'action, répertoires, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de revue de la littérature

Une revue narrative⁷⁶ de la littérature a été réalisée.

Sources de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements de cliniciens offrant des soins spécialisés, de communautés de pratique ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec. Les outils cliniques élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles sur Internet ont aussi été recensés, le cas échéant.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de LégisQuébec⁷⁷. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi que la télémédecine ou tout autre thème jugé pertinent aux travaux ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels, ou du MSSS.

⁷² L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

⁷³ L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.

⁷⁴ L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé.

⁷⁵ L'effet réel est similaire à l'effet estimé.

⁷⁶ Selon la définition de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), une revue narrative se définit comme étant une revue qui a pour objectif de « *présenter un état de connaissances, une synthèse, une information de base ou une vue d'ensemble de la littérature scientifique publiée sur un sujet spécifique* » [INSPQ, 2021].

⁷⁷ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2017/>.

La disponibilité et le statut des médicaments au Canada ont été vérifiés sur le [site Web de Santé Canada](#). De même, les [Listes de médicaments](#) et les critères de remboursement des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec, la [codification](#) de certains médicaments d'exception et les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont été consultés, et ce, par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada

Le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) a été consulté. Les données sur les volumes présentées au fichier Centralab ont aussi été consultées (voir la section sur les données clinico-administratives ci-bas).

Enfin, afin d'identifier les critères de priorisation pour l'accès aux services spécialisés en lien avec le thème des travaux ainsi que les alertes cliniques qui nécessitent de diriger la personne vers l'urgence, les formulaires normalisés du MSSS pour les [centres de répartition des demandes de services](#) (CRDS) ont été consultés.

Extraction

À l'exception de l'information relative aux critères de remboursement, celle tirée des monographies et les données sur les volumes des procédures de biologie médicale, aucune extraction dans un tableau n'a été effectuée pour les autres aspects documentés servant à contextualiser l'information ou les recommandations tirées des documents retenus aux fins d'analyse. L'extraction a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et vérifiée par un deuxième professionnel.

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont ensuite été synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique, puis vérifiés par une deuxième personne.

Données clinico-administratives

Aucune recension des données clinico-administratives (p. ex. hospitalisation [MED-ÉCHO], services pharmaceutiques [SMED], services médicaux rémunérés à l'acte [SMOD], personnes assurées [FIPA], prescripteur [FIP]) n'a été réalisée dans le cadre de ce projet.

Toutefois, les données relatives aux analyses de laboratoire ont été extraites à partir de la base de données ministérielle Centralab qui contient les données de production des procédures de biologie médicale du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS). Cette base de données comprend, entre autres, le nom de la grappe, de l'établissement et de l'installation auquel le laboratoire est rattaché, le nombre de procédures effectuées, la valeur pondérée ainsi que la provenance de la requête (p. ex. unité de soins

d'urgence, unité de soins courants, consultation externe) pour chaque procédure inscrite au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

Variables extraites

Pour chaque procédure d'intérêt, les variables suivantes ont été extraites pour les années financières de 2017 à 2022 : la valeur pondérée, le nombre de procédures effectuées et le coût engendré. Les codes de procédure employés pour l'extraction sont indiqués dans le [tableau II-5](#) ci-dessous.

Tableau II-5 Codes et procédures de biologie médicale associée au VHS

Code de procédure	Sous-section	Description
40511	Micro-viro.	Épreuve de sensibilité aux antiviraux pour le virus HSV, CMV, VVZ (IC50) (par virus)
40693	Micro-imm-séro.	<i>Herpes simplex</i> IgG ou Ac totaux
40695	Micro-imm-séro.	<i>Herpes simplex</i> (IgG spécifique type 1 ou 2) (par Ag)
41281	Micro-viro.	<i>Herpes simplex</i> type I et II (culture cellulaire et typage)
41282	Micro-viro.	<i>Herpes simplex</i> type I ou II (détection rapide sur spécimen clinique incluant typage) (par immunofluorescence)
45064	D. mol. infectiologie	<i>Herpes simplex</i> type 1 ou 2 (HSV1 ou HSV2); (TAAN) (trousse non homologuée ou test développé par le laboratoire) sur spécimen clinique
45066	D. mol. infectiologie	<i>Herpes simplex</i> type 1 ou 2 (HSV1 ou HSV2); (TAAN) (trousse homologuée) sur spécimen clinique
45068	D. mol. infectiologie	Herpes virus; détection multiplex 7 virus: HSV1, HSV2, CMV, EBV, VVZ, HHV6, HHV7 (TAAN) (multiplex) sur spécimen clinique

La procédure 45065 [*Herpes simplex* type 1, *Herpes simplex* type 2 et virus *Varicella-Zoster*; (TAAN) (trousse non homologuée ou test développé par le laboratoire) sur spécimen clinique] a été ajoutée au Répertoire pendant l'exercice financier 2023-2024 et n'a pas été considérée pour les travaux.

La valeur pondérée est définie par le coût par unité pour produire un résultat de laboratoire et elle inclut le temps d'exécution, les ressources humaines et le matériel nécessaires. La valeur pondérée exclut les honoraires du médecin et les frais relatifs au contrat de service des appareils. Les données de la banque de données Centralab sur le volume et les coûts associés à chaque procédure dans les différents laboratoires et grappes du Québec ont été colligées. Le volume d'analyses correspond au nombre de procédures. Le coût total pour la procédure d'intérêt dans un laboratoire a été obtenu à partir de la valeur pondérée multipliée par le volume. Ensuite, les données de tous les laboratoires et grappes pour une même procédure ont été mises en commun pour obtenir le volume total et le coût total de la procédure d'intérêt à l'échelle du Québec.

Extraction de l'information

L'extraction et la manipulation des données (calculs du volume, du coût annuel et du coût moyen annuel) ont été effectuées par un professionnel scientifique. Les manipulations, mais pas l'extraction des données, ont été validées par un autre professionnel scientifique.

Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée.

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ce projet Guides et normes. Ces échanges ont permis de comparer notamment l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise. Les noms des personnes consultées sont indiqués dans les pages liminaires du présent rapport.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects de la démarche clinique ou de l'organisation des soins et services nécessitant une clarification, une précision, une mise à jour ou comportant des enjeux, des informateurs clés ont été consultés.

À partir d'une série de questions servant à documenter les différents aspects des travaux, des consultations individuelles et des échanges par courriel ont été effectués.

Deux professionnels scientifiques ont assisté aux entretiens qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Des comptes rendus de ces discussions ou des compilations des réponses reçues par courriel ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe. Les documents ont été consignés dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des professionnels de la santé et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec le thème des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il est composé de professionnels de la santé détenant différentes spécialités et expertises qui exercent dans un domaine en lien avec le thème des travaux. Le comité consultatif a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées ainsi que des livrables, et ce, en fournissant de

l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique. Ces documents indiquent la date et le lieu de la rencontre, un résumé des échanges ainsi que des précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par les membres de l'équipe de projet présents aux rencontres et ont été consignés dans un espace de travail commun.

Afin de faciliter le processus d'élaboration des recommandations relatives aux traitements pharmacologiques de l'herpès génital, un exercice par courriel a été réalisé, dans lequel l'ensemble de la preuve a été envoyée aux membres du comité consultatif, qui ont été invités à remplir trois questionnaires de sondage de type Web dans lesquels leur degré d'accord avec les propositions de recommandations formulées par l'équipe de projet a été enregistré. Les résultats, qui ont été compilés et partagés avec les membres du comité, ont pu servir au processus d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique.

Comité de suivi

Pour ces travaux, il n'a pas été jugé pertinent de mettre en place un comité de suivi, et ce, en cohérence avec les travaux antérieurs de l'INESSS menés sur les ITSS.

Consultation de patients (patients partenaires, associations de patients) d'usagers ou de citoyens

La nature du présent projet ainsi que l'absence de controverse scientifique et de grands enjeux éthiques justifient de ne pas avoir mené de consultation auprès de patients, d'usagers ou de citoyens. Toutefois, certains intervenants exerçant au sein de projets collaboratifs qui offrent des services pour les personnes qui vivent avec le virus de l'herpès ont été consultés à titre d'informateurs clés.

Analyse et synthèse

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des comptes rendus ou de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique, et ce, en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits.

Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer entre elles les données tirées des différentes perspectives recueillies. Une deuxième personne s'est assurée de la justesse des propos rapportés.

Méthodes d'analyses pharmacoéconomiques et d'impact budgétaire

Aucune analyse pharmacoéconomique et d'impact budgétaire n'a été effectuée, puisque les travaux visent principalement à soutenir la pratique clinique des professionnels de la santé et qu'aucune recommandation à l'attention des décideurs n'a été élaborée.

Néanmoins, les coûts unitaires des médicaments ont été documentés, de même que celui des analyses de biologie médicale.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des grandes étapes du cheminement clinique. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et de l'outil clinique⁷⁸, l'ensemble de la preuve a été analysé en considérant les dimensions populationnelle, clinique, organisationnelle, économique et socioculturelle, et ce, en tenant compte des données scientifiques colligées, de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels ainsi que des perspectives des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés dans le [tableau II-6](#) ci-dessous. En se basant sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe avec le niveau de confiance que les avantages d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont d'abord été invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, si pertinent, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Afin de faciliter le processus d'élaboration des recommandations relatives aux traitements pharmacologiques de l'herpès génital, un exercice par courriel a été réalisé auprès des membres du comité consultatif. Les verbes employés pour la formulation de ces recommandations (prescrire, envisager ou pourrait être considéré) sont en lien avec le niveau de confiance accordé au régime antiviral. Pour cet exercice, les éléments suivants ont été retenus : le niveau de preuve scientifique de l'efficacité du traitement

⁷⁸ Le singulier est employé pour alléger le texte, mais plusieurs outils cliniques peuvent être réalisés dans un même projet.

(revue systématique d'ECRA – évaluation GRADE par paramètre d'intérêt); son innocuité (revue narrative); les indications des monographies canadiennes (Santé Canada), européennes et américaines; les recommandations favorables émises par d'autres organisations (revue systématique de recommandations et positions cliniques); l'expérience des parties prenantes consultées; le coût; la fréquence d'administration ou le nombre total de comprimés (valeurs et préférences de la personne).

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés par courriel sur les documents finaux. L'approbation finale des recommandations contenues dans l'outil clinique est considérée comme unanime lorsque 100 % des participants sont en accord et majoritaire si au moins 80 % des participants sont favorables. Un avis partagé est considéré lorsque de 51 % à 79 % des membres sont en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe.

Tableau II-6 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision : ✓ est associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.
	■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité).	■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action, ou en employant un verbe d'action directif à l'infinitif (p.ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).
	■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	

NIVEAU DE CONSENSUS BASÉ SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité), ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux, sont disponibles et peuvent être considérées.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait</u> ou ne <u>pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en employant le verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, ou en employant un verbe d'action subjectif (p. ex. proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer)
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ Sans données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est employé.

Validation par les pairs

Des lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Ils ont été choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport Guides et normes et de l'outil clinique. Bien qu'ils révisent l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes ne révisent et n'approuvent pas les versions finales.

De plus, afin d'assurer la qualité globale de l'outil clinique, la clarté et la complétude de l'information présentée ainsi que l'applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été sollicités pour répondre à un sondage en ligne afin de recueillir leurs commentaires sur une version préliminaire de l'outil clinique. Les futurs utilisateurs ne valident pas la version définitive de l'outil.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des futurs utilisateurs ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique nouvellement recueillie, le rapport Guides et normes a été ajusté en conséquence. Advenant des enjeux d'applicabilité identifiés, un groupe de discussion avec quelques futurs utilisateurs a été mis sur pied pour bien comprendre et, au besoin, apporter des correctifs avant la fin des travaux.

Les noms et affiliations des lecteurs externes et des futurs utilisateurs sont indiqués dans les pages liminaires du présent rapport.

Confidentialité et aspects éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été anonymisée, le cas échéant, afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur ou collaboratrices participant aux travaux a été invité à prendre connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer, à l'exception des informateurs clés qui sont interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, ont déclaré les intérêts ou rôles d'ordre personnel, professionnel ou institutionnel susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts ou de rôles, comme définis dans la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Cette déclaration a été faite à l'aide du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles et les modalités de gestion qui ont été mises en place sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence.

RÉFÉRENCES

- Abudalu M, Tying 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;47(5):651-8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin. *ACOG Practice Bulletin, Number 220. Obstetrics and gynecology. United States : ACOG; 2020.* Disponible à : <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med18&NEWS=N&AN=32332414>.
- AlMukdad S, Farooqui US, Harfouche M, Aldos L, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of Herpes Simplex Virus Type 2 in Canada, Australia, and New Zealand: Systematic Review, Meta-Analyses, and Meta-Regressions. *Sexually Transmitted Diseases* 2022;49(6):403-13.
- Association des médecins microbiologistes-infectiologues du Québec (AMMIQ) et Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Tests diagnostiques de l'infection génitale au virus Herpes simplex. Guide de pratique pour les analyses de laboratoire en lien avec les ITSS. AMMIQ et INSPQ; 2014. 10 novembre 2014. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/espace-itss/infection-genitale-au-vhs-nouveau-guide-de-pratique-pour-les-analyses-de-laboratoire>.
- Andrews WW, Kimberlin DF, Whitley R, Cliver S, Ramsey PS, Deeter R. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006;194(3):774-81.
- Anon. VALTREX Once Daily For Viral Shedding In Herpes Simplex Virus 2 (HSV-2) Seropositive Subjects. VALTREX®; Tablet is a Trademark of GlaxoSmithKline Group of Companies. 2005;
- Anon. Acyclovir to Treat Patients Co-infected With HIV and Herpes Viruses in Uganda. 2006;
- Aoki FY, Tying 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;42(1):8-13.
- Ap F, Am H, Br aK. Oral acyclovir in the treatment of genital herpes: preliminary report of a multicenter trial. *British journal of venereal diseases* 1983;Vol.59(2):142p.
- Apotex Inc. Acyclovir. Monographie de produit. Toronto, Ontario 2021 :. Date de révision : 11 février 2021.

- Australasian Society for HIV Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) and The New Zealand Sexual Health Society Inc. (NZSHS). Australian STI Management Guidelines for Primary Care - Genital herpes simplex virus (HSV). ASHM and NZSHS; 2021. Last updated December 2021. Disponible à : <https://sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/genital-herpes-simplex-virus-hsv/>.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). L'herpès génital : Outil de counselling. ASPC; 2019. Date de modification : 2019-03-18. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes/infections-transmissibles-sexuellement/herpes-genital-outil-counselling.html>.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Infections transmissibles sexuellement et par le sang : Guides à l'intention des professionnels de la santé. ASPC; 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-infectieuses/sante-sexuelle-infections-transmissibles-sexuellement/lignes-directrices-canadiennes.html>.
- Association for Promotion of and cultural and scientific Research into Breastfeeding. e-lactancia [site Web]. Is it compatible with breastfeeding? Last update : Nov. 15 2023. Disponible à : <https://www.e-lactancia.org/> (consulté le 15 novembre 2023).
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004;4(1):38.
- Baeten JM, Reid SE, Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Wang RS, Wilcox E, et al. Clinical and virologic response to episodic acyclovir for genital ulcers among HIV-1 seronegative, herpes simplex virus type 2 seropositive African women: a randomized, placebo-controlled trial. Sexually transmitted diseases 2012;39(1):21-4.
- Baker DA, Blythe JG, Miller JM. Once-daily valacyclovir hydrochloride for suppression of recurrent genital herpes. Obstetrics and gynecology 1999;94(1):103-6.
- Bartlett BL, Tying SK, Fife K, Gnann JW, Jr., Hadala JT, Kianifard F, Berber E. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: the RELIEF trial. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2008;43(2):190-5.
- Bodsworth N, Bloch M, McNulty A, Denham I, Doong N, Trottier S, et al. 2-day versus 5-day famciclovir as treatment of recurrences of genital herpes: results of the FaST study. Sexual health 2008;5(3):219-25.
- Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J, Worm AM, et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. Genitourinary medicine 1997;73(2):110-6.

- 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. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2001;96(1):55-8.
- Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation* (12th Edition). Available from: VitalSource Bookshelf : Wolters Kluwer Health; 2021.
- 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. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1998;105(3):275-80.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010;182(18):E839-42.
- Cash JC, Nash R, Barton L, Heise K. Herpes Simplex Virus Type 2, Canadian Guideline. Dans : *Canadian Family Practice Guidelines*. New York : Springer Publishing Company; 2019. Disponible à : <https://connect.springerpub.com/content/reference-book/978-0-8261-9498-5/toc-part/part01/toc-part/ch15/clinical-guideline/ch15D>.
- Celum C, Wald A, Lingappa JR, Magaret AS, Wang RS, Mugo N, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *The New England journal of medicine* 2010;362(5):427-39.
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Grossesse et allaitement [site Web]. Mise à jour : 13 avril 2021 (acyclovir, valacyclovir). Disponible à : <https://www.le-crat.fr/> (consulté le 15 novembre 2023).
- Chaiyakunapruk N, Lee SWH, Kulchaitanaroaj P, Rayanakorn A, Lee H, Looker KJ, et al. Estimated global and regional economic burden of genital herpes simplex virus infection among 15–49 year-olds in 2016. *BMC Global and Public Health* 2024;2(1):42.
- Chosidow O, Drouault Y, Leconte-Veyriac F, Aymard M, Ortonne JP, Pouget F, et al. Famciclovir vs. aciclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections: a parallel-groups, randomized, double-blind clinical trial. *The British journal of dermatology* 2001;144(4):818-24.
- 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. *International journal of STD & AIDS* 2002;13(1):12-21.
- Corey L, Wald A, Patel R, Kinghorn GR. Daily valacyclovir treatment prevented the transmission of genital herpes in HSV-2 discordant couples. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology* 2004a;6(3):127-8.

- Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tying SK, Warren T, et al. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. The New England journal of medicine 2004b;350(1):11-20.
- Cowan FM, Pascoe SJ, Barlow KL, Langhaug LF, Jaffar S, Hargrove JW, 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. Sexually transmitted infections 2008;84(7):548-53.
- DailyMed. Valacyclovir tablet. Drug label information National Institutes of Health (NIH) National Library of Medicine; 2023. Updated : 2023. Disponible à : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e59f15d0-c32a-4848-bdd5-fc2542e561c0>.
- DailyMed. Acyclovir capsule. Drug label information National Institutes of Health (NIH) National Library of Medicine; 2024a. Updated : 2024. Disponible à : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=41bea43a-f58c-2c6f-4d31-406ceb456077>.
- DailyMed. Famciclovir tablet. Drug label information National Institutes of Health (NIH) National Library of Medicine; 2024b. Updated : 2024. Disponible à : <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=a5c46194-3692-cd26-0d85-6371974ccc44>.
- DeJesus E, Wald A, Warren T, Schacker TW, Trottier S, Shahmanesh M, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes in human immunodeficiency virus-infected subjects. The Journal of infectious diseases 2003;188(7):1009-16.
- Diaz-Mitoma F, Ruben M, Sacks S, MacPherson P, Caissie G. Detection of viral DNA to evaluate outcome of antiviral treatment of patients with recurrent genital herpes. Journal of clinical microbiology 1996;34(3):657-63.
- Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD, Boon R, Saltzman RL. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA 1998;280(10):887-92.
- Durglishvili N, Shishniashvili D, Kvirkvelia V. Evaluation of safety and efficacy of prolonged suppressive therapy of genital herpes with valacyclovir. Georgian medical news 2009;(172-173):47-9.
- European Medicines Agency (EMA). Valtrex - referral. EMA; 2010. Last updated : 2011. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valtrex>.
- European Medicines Agency (EMA). Famvir - referral. EMA; 2011. Last updated : 2011. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/famvir>.
- Ema Ferreira, Brigitte Martin, Caroline Morin. Grossesse et allaitement. CHU Sainte-Justine Le centre hospitalier universitaire mère-enfant éd 2013.

- Fabre VMD. Herpes Simplex Virus. The Johns Hopkins University; 2023. Disponible à : https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/54024/2/all/Herpes_Simplex_Virus.
- Fiddian AP, Halsos AM, Kinge BR, Nilsen AE, Wikstrom K. Oral acyclovir in the treatment of genital herpes. Preliminary report of a multicenter trial. The American journal of medicine 1982;73(1A):335-7.
- Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir. Sexually transmitted diseases 2007;34(5):297-301.
- Fife KH, Warren TJ, Ferrera RD, Young DG, Justus SE, Heitman CK, Burroughs SM. Effect of valacyclovir 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 Clinic proceedings 2006;81(10):1321-7.
- Fife KH, Warren TJ, Justus SE, Heitman CK. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, study of valacyclovir for the suppression of herpes simplex virus type 2 genital herpes in newly diagnosed patients. Sexually transmitted diseases 2008;35(7):668-73.
- Goldberg LH, Kaufman R, Conant MA, Sperber J, Allen ML, Illeman M, Chapman S. Oral acyclovir for episodic treatment of recurrent genital herpes. Efficacy and safety. Journal of the American Academy of Dermatology 1986;15(2 Pt 1):256-64.
- Goldberg LH, Kaufman R, Conant MA, Sperber J, Allen ML, Illeman M, et al. Episodic twice-daily treatment for recurrent genital herpes. The American journal of medicine 1988;85(2A):10-3.
- Handsfield HH, Warren T, Werner M, Phillips JA. Suppressive therapy with valacyclovir in early genital herpes: a pilot study of clinical efficacy and herpes-related quality of life. Sexually transmitted diseases 2007;34(6):339-43.
- 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(8):Cd010684.
- Hollier LM et Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):Cd004946.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Herpès génital : repères diagnostiques, usage optimal des traitements et suivi - Annexes complémentaires. INESSS; 2024.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'infection génitale au virus Herpès simplex. INSPQ; Recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique 2003.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). La sérologie du virus *Herpes simplex*. Trucs, attrapes et tromperies! Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2018. Cet article a d'abord été publié dans le numéro d'octobre 2016 de la revue Le médecin du Québec. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2462>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. Québec : INSPQ; 2021.
- James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020;98(5):315-29.
- James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3 Suppl 1(Suppl 1):S19-23.
- Kim HN, Wald A, Harris J, Almekinder J, Heitman C, Corey L. Does frequency of genital herpes recurrences predict risk of transmission? Further analysis of the valacyclovir transmission study. *Sexually transmitted diseases* 2008;35(2):124-8.
- Kropp RY, Wong T, Cormier L, Ringrose A, Burton S, Embree JE, Steben M. Neonatal herpes simplex virus infections in Canada: results of a 3-year national prospective study. *Pediatrics* 2006;117(6):1955-62.
- LactMed®. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [site Web]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (consulté le 15 novembre 2023).
- Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):Cd009036.
- 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. *Current medical research and opinion* 2010;26(3):653-61.
- Leone P, Warren T, Hamed K, Fife K, Wald A. Famciclovir reduces viral mucosal shedding in HSV-seropositive persons. *Sexually transmitted diseases* 2007;34(11):900-7.
- Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34(7):958-62.
- Lorenz DB. Herpes simplex virus infection. *BMJ Best Practice*; 2022. Last updated : 12 Aug 2022. Disponible à : <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/53>.

- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Serologic Screening for Genital Herpes Infection: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2023;329(6):502-7.
- Martens MG, Fife KH, Leone PA, Dix LP, Brennan CA. Once daily valacyclovir for reducing viral shedding in subjects newly diagnosed with genital herpes. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2009;2009:105376.
- Mayaud P, Legoff J, Weiss HA, Gresenguet G, Nzambi K, Bouhlal H, 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. *The Journal of infectious diseases* 2009;200(2):216-26.
- Mertz GJ, Loveless MO, Levin MJ, Kraus SJ, Fowler SL, Goade D, Tyring SK. Oral famciclovir for suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection in women. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Archives of internal medicine* 1997;157(3):343-9.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
- Money DM et Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(8):e199-e205.
- Mostow SR, Mayfield JL, Marr JJ, Drucker JL. Suppression of recurrent genital herpes by single daily dosages of acyclovir. *The American journal of medicine* 1988;85(2A):30-3.
- Melbourne Sexual Health Centre (MSHC). Herpes treatment guidelines. MSHC; 2021. Page last reviewed on 21 July 2021. Disponible à : <https://www.mshc.org.au/health-professionals/treatment-guidelines/herpes-treatment-guidelines>.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang. MSSS; 2016. Avril 2016. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000090/>.
- Mujugira A, Magaret AS, Celum C, Baeten JM, Lingappa JR, Morrow RA, 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. *The Journal of infectious diseases* 2013;208(9):1366-74.
- Nakubulwa S, Kaye DK, Bwanga F, Tumwesigye NM, Nakku-Joloba E, Mirembe F. Effect of suppressive acyclovir administered to HSV-2 positive mothers from week 28 to 36 weeks of pregnancy on adverse obstetric outcomes: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Reproductive health* 2017;14(1):31.

- Nijhawan AE, DeLong AK, Chapman S, Rana A, Kurpewski J, Ingersoll J, et al. Effect of HSV-2 suppressive therapy on genital tract HIV-1 RNA shedding among women on HAART: a pilot randomized controlled trial. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2012;2012:868526.
- Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjøtta EA, Wikström K, Fiddian AP. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* (London, England) 1982;2(8298):571-3.
- Panel. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America.; 2023. Last updated (May 26, 2020) Last reviewed (January 11, 2023) Accessed (August 2023). Disponible à : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>.
- Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourinary medicine* 1997;73(2):105-9.
- Perti T, Saracino M, Baeten JM, Johnston C, Diem K, Ocbamichael N, et al. High-dose valacyclovir decreases plasma HIV-1 RNA more than standard-dose acyclovir in persons coinfecting with HIV-1 and HSV-2: a randomized crossover trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2013;63(2):201-8.
- Pharmascience Inc. pms-Valacyclovir. Monographie de produit. Montréal, Québec 2023 :. Date de révision : 10 mai 2023.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments - Établissements. RAMQ; 2023. 4 juillet 2024.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments. RAMQ; 2024. 4 juillet 2024.
- Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. A controlled trial. *JAMA* 1984;251(16):2103-7.
- Reichman RC, Ginsberg M, Barrett-Connor E, Wyborny C, Connor JD, Redfield D, et al. Controlled trial of oral acyclovir in the therapy of recurrent herpes simplex genitalis. A preliminary report. *The American journal of medicine* 1982;73(1A):338-41.
- Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *The Journal of infectious diseases* 1998;178(3):603-10.

- 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. Collaborative Famciclovir HIV Study Group. *AIDS* (London, England) 2000;14(9):1211-7.
- 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. *Sexually Transmitted Diseases* 2003;30(3):226-31.
- Ruhnek-Forsbeck M, Sandstrom E, Andersson B, Eriksson G, Hersle K, Lovhagen GB, et al. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1985;16(5):621-8.
- Sacks S. Episodic clinic- and patient -initiated famciclovir (FCV) for recurrent genital herpes (GHSV); a combined analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 1995;Vol.5(Suppl 1):S74p.
- Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran SD. Patient-initiated, twice-daily oral famciclovir for early recurrent genital herpes. A randomized, double-blind multicenter trial. Canadian Famciclovir Study Group. *JAMA* 1996;276(1):44-9.
- Sacks SL, Aoki FY, Martel AY, Shafran SD, Lasseonde M. Clinic-initiated, twice-daily oral famciclovir for treatment of recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41(8):1097-104.
- Saiag 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. Genival Study Group. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1999;44(4):525-31.
- Schacker T, Hu HL, Koelle DM, Zeh J, Saltzman R, Boon R, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons. A double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1998;128(1):21-8.
- Schiffer JT, Magaret A, Selke S, Corey L, Wald A. Detailed analysis of mucosal herpes simplex virus-2 replication kinetics with and without antiviral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(11):2593-600.
- Scott LL, Hollier LM, McIntire D, Sanchez PJ, Jackson GL, Wendel GD, Jr. Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology* 2002;10(2):71-7.
- Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD, Jr. Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstetrics and gynecology* 1996;87(1):69-73.
- Société canadienne de pédiatrie (SCP). Le diagnostic et la prise en charge des infections transmises sexuellement chez les adolescents. Point de pratique. SCP; 2019. 7 novembre 2019. Disponible à : <https://cps.ca/fr/documents>.

- Société canadienne de pédiatrie (SCP). La prévention et la prise en charge des infections par le virus herpès simplex. Document de principes. SCP; 2020. Affichage : le 6 mar 2020. Disponible à : <https://cps.ca/fr/documents>.
- Société canadienne de pédiatrie (SCP). La réduction du risque d'infection périnatale chez les nouveau-nés de mères dont les soins prénatals étaient inappropriés. Document de principes. SCP; 2023. 3 avril 2023. Disponible à : <https://cps.ca/fr/documents>.
- Senat M-V, Anselem O, Picone O, Renesme L, Sananes N, Vauloup-Fellous C, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018;224:93-101.
- Sharp RP et Gales BJ. Short-course oral antiviral treatment for recurrent genital herpes. *The Annals of pharmacotherapy* 2003;37(12):1900-3.
- Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ, Wendel GD, Jr. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstetrics and gynecology* 2006;108(1):141-7.
- Smith CR, Pogany L, Auguste U, Steben M, Lau TTY. Le traitement antiviral suppressif du virus herpès simplex prévient-il la transmission du virus chez une population séropositive pour le VIH? . Examen systématique Relevé des maladies transmissibles au Canada; 2016. Disponible à : <https://doi.org/10.14745/ccdr.v42i02a03f>.
- 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. *Sexually transmitted diseases* 2008;35(3):286-90.
- Spruance SL, Tying SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Archives of internal medicine* 1996;156(15):1729-35.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2019;366:l4898.
- Strand A, Patel R, Wulf HC, Coates KM. Aborted genital herpes simplex virus lesions: findings from a randomised controlled trial with valaciclovir. *Sexually transmitted infections* 2002;78(6):435-9.
- Teva Canada Limitée. ACT Famciclovir. Monographie de produit. Toronto, Ontario : 2020. Date de révision : 5 août 2020.
- Tying SK, Baker D, Snowden W. Valacyclovir for Herpes Simplex Virus Infection: Long-Term Safety and Sustained Efficacy after 20 Years' Experience with Acyclovir. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186(Supplement_1):S40-S6.

- 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. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2003;7(6):449-54.
- 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 unrecognised HSV-2. *International journal of STD & AIDS* 2015;26(8):574-81.
- Vangipuram R, Karas L, Sharghi K, Peranteau J, Tyring SK. 103 - Herpes genitalis. Dans : Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson IH, réd. *Treatment of Skin Disease (Fifth Edition)*. London : Elsevier; 2018 : 333-6. Disponible à : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702069123001038>.
- 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34(7):944-8.
- Wald A, Selke S, Warren T, Aoki FY, Sacks S, Diaz-Mitoma F, Corey L. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sexually transmitted diseases* 2006;33(9):529-33.
- Watts DH, Brown ZA, Money D, Selke S, Huang ML, Sacks SL, Corey L. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188(3):836-43.
- World Health Organization (WHO). Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. WHO; 2021. Disponible à : <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medp&NEWS=N&AN=34370424> et <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572659/>.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2021;70(4):1-187.
- Workowski KA et Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(Rr-03):1-137.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

